

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

Numéro

63

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

soutenue devant la Faculté de Médecine en 1931

par

DESPLANQUES Léon - Jules

né le 30 Août 1906, à Arras (P.de.C)

CONTRIBUTION

à l'Etude expérimentale de l'anaphylaxie sérique
et de l'anaphylaxie tissulaire

JURY :

Président : M. RATHERY, professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET, prof. à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

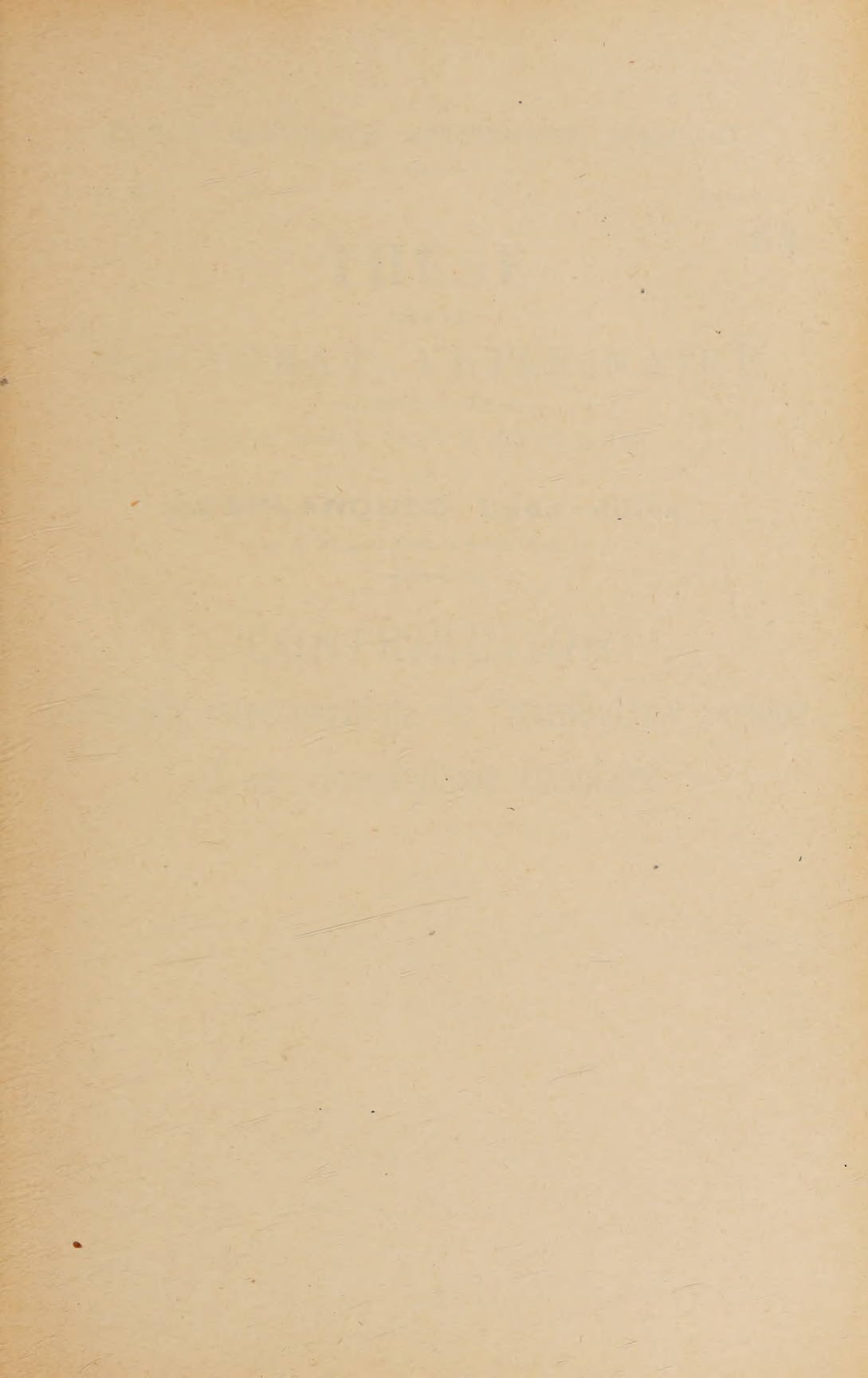
M. VERGE, professeur » » » »

LILLE

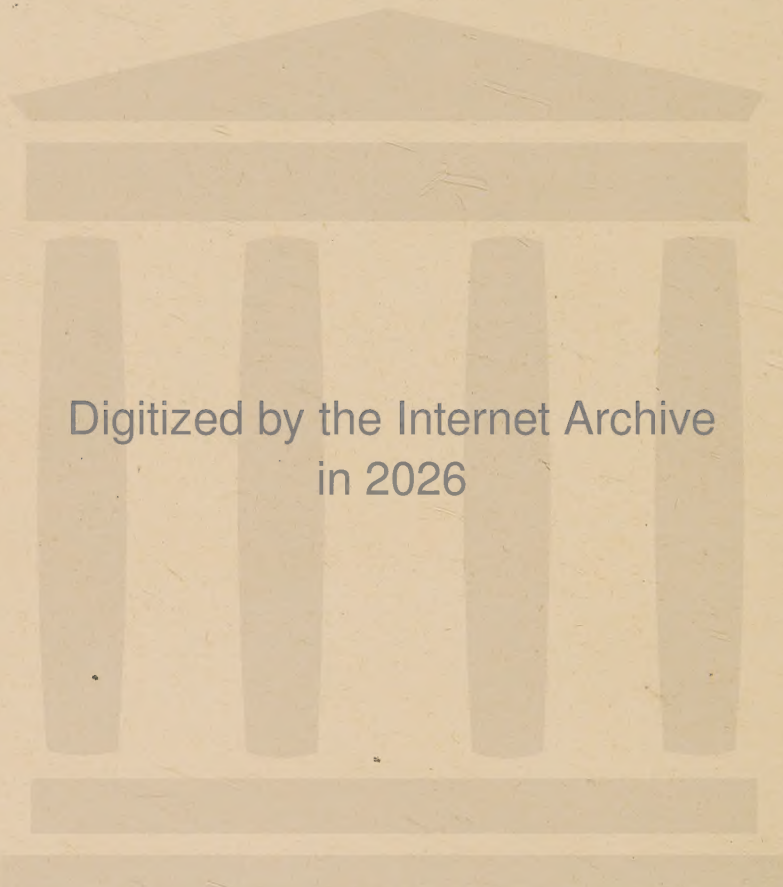
IMPRIMERIE CENTRALE

12, rue Lepelletier. 12

1931



88



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552214_0035

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1931

Numéro

63

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

soutenue devant la Faculté de Médecine en 1931

par

DESPLANQUES Léon - Jules

né le 30 Août 1906, à Arras (P de. C)

CONTRIBUTION

à l'Etude expérimentale de l'anaphylaxie sérique
et de l'anaphylaxie tissulaire

JURY :

Président : M. RATHERY, professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. PANISSET, prof. à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

M. VERGE, professeur » » » »

LILLE

IMPRIMERIE CENTRALE

12, rue Lepelletier, 12

1931

Personnel enseignant à l'École Vétérinaire d'Alfort

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

MM.

Anatomie descriptive des animaux domestiques ..	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale ..	MAIGNON.
Physique & Chimie médicale, toxicologie, pharmacie ..	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence ..	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure ..	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique ..	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes, et police sanitaire, clinique ..	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies. ..	PETIT.
Zootecnie et économie rurale ..	DECHAMBRE
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale ..	{ DECHAMBRE & HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale ..	
	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES.

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

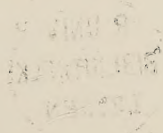
CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN, MOUSSU (R.), Valade, BRION

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.



*Je dédie ce travail à ma jeune
femme bien-aimée, en gage de
mon profond amour.*



A LA MÉMOIRE
DE MA MÈRE ET DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

Faible témoignage de ma
reconnaissance.

A MA FAMILLE

A MES MAITRES
de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur RATHERY

Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de notre jury de thèse

A Monsieur le Professeur PANISSET

Nos plus vifs remerciements
pour le bon accueil qu'il nous
a fait dans son laboratoire.

A Monsieur le Professeur VERGE

Qui nous a guidé dans le
travail et qui fut pour nous
un maître dévoué et bienveil-
lant.

A Monsieur l'Agrégé SIMONNET

En témoignage de notre
profonde gratitude.

INTRODUCTION

Le 31 Juillet 1923 le Parlement adoptait la Loi instituant le Doctorat Vétérinaire. Les Vétérinaires de France avaient enfin obtenu la création, tant désirée, de ce nouveau grade universitaire. Tous ceux, qui ont travaillé à la promulgation de cette loi, M. CHÉRON, alors Ministre de l'Agriculture qui défendit la loi devant la Chambre des Députés, M. l'Inspecteur général LECLAINCHE, M. le Sénateur BEAUMONT et M. LE BRETON, Président du Syndicat National des Vétérinaires, ont droit à la gratitude et à la reconnaissance de la Profession toute entière.

L'élaboration de la Thèse, dont la soutenance devant l'une des Facultés de Paris, Lyon ou Toulouse confère le titre de Docteur-Vétérinaire, représente un travail long et difficile. Pour nous, jeunes Vétérinaires, fraîchement émoulus des Ecoles Nationales Vétérinaires, qui n'avons pas l'heureuse fortune de posséder ainsi que nos Aînés, Praticiens de longue date, une nombre d'observations cliniques suffisant pour pouvoir faire un travail remarquable, la tâche est particulièrement ardue. Nous avons heureusement les laboratoires et surtout les conseils éclairés de nos chers Maîtres des Ecoles Nationales Vété-

rinaires, qu'ils veuillent bien trouver ici un modeste hommage de nos remerciements.

Notre reconnaissance personnelle ira tout particulièrement à Monsieur le Professeur PANISSET, qui nous a fait le grand honneur dès notre troisième année d'études de nous accueillir dans son laboratoire; à Monsieur le Professeur VERGE qui nous a guidé dans le choix de notre sujet, il a mis, entièrement, à notre disposition sa grande érudition et son dévouement. Nous ne pouvons trouver les mots, qui expriment exactement nos sentiments de reconnaissance et notre plus cher désir est de pouvoir lui donner un jour des preuves de notre gratitude: à Monsieur l'Agrégé SIMONNET, qui s'est dévoué sans cesse pour nous, et n'a reculé devant aucun travail pour nous aider à élaborer cette thèse; il a, en outre, bien voulu examiner ce travail. A aucun moment il ne nous a ménagé ni ses excellents conseils ni ses critiques; nous lui devons beaucoup, qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre grande reconnaissance.

Nous sommes heureux de témoigner ici nos remerciements aux Etablissements Byla et à leur directeur, Monsieur H. PÉNAU, qui nous ont accueilli dans leurs magnifiques laboratoires et qui ont mis à notre entière disposition les appareils les plus perfectionnés dont leurs laboratoires sont pourvus.

CHAPITRE I

Notions générales sur l'anaphylaxie

Ce phénomène a été découvert en 1902 par Ch. RICHET et P. PORTIER; ils ont appelé *Anaphylaxie* la propriété curieuse que possèdent certains poisons d'augmenter la sensibilité de l'organisme soumis à leur action au lieu de la diminuer.

Mais ils ne parlent que de l'anaphylaxie simple, c'est-à-dire de celle que produit un poison soluble, intoxiquant gravement un organisme dans lequel ce poison soluble avait été injecté une première fois. Il faut cependant laisser de côté les faits d'accumulation observés après l'emploi de quelques médicaments tels que l'arsenic et l'iodure de potassium.

Quand on fait de l'immunité, on fait de la prophylaxie; l'état inverse de la protection, de la prophylaxie, c'est la sensibilisation, l'anaphylaxie. CARLIN a du reste défini l'anaphylaxie de la façon suivante: « L'anaphylaxie est » une forme augmentée de réactivité de l'organisme en » regard des matériaux hétérologues complexes presque » toujours de nature protéique; hypersensibilité acquise » à la faveur d'un traitement précédent avec les mêmes » matériaux ».

De même que l'immunité, l'anaphylaxie peut être naturelle ou acquise. Dans ce second cas, elle peut être active, passive ou héréditaire.

L'état d'anaphylaxie est l'état inverse de l'état d'immunité; cependant l'immunité peut succéder à l'anaphylaxie, de même que ces deux états peuvent coexister dans le même organisme, c'est à ce dernier état complexe et paradoxal que VON PIRKET a donné le nom d'« Allergie ».

Caractères de l'anaphylaxie

1°) Le fait lui-même de l'hypersensibilisation par des doses minimes non toxiques, même en additionnant les doses injectées. C'est là le caractère essentiel de l'anaphylaxie, différente par conséquent du phénomène de l'accumulation des doses.

2°) La nécessité d'une période d'incubation entre la première et la deuxième injection.

3°) Le caractère immédiat des accidents déterminés par la deuxième injection.

4°) La nature congestive et nerveuse des accidents anaphylactiques. Ceux-ci présentent d'ailleurs un tableau uniforme chez l'animal et le plus souvent différent de celui des accidents toxiques qui auraient été causés par une seule injection massive de la substance inoculée.

Historique

Antérieurement aux recherches de P. PORTIER et Ch. RICHET (1902), on ne peut signaler que quelques observations éparses.

MAGENDIE, en 1839, avait signalé que des lapins pouvaient mourir brusquement d'une injection intra-veineuse de blanc d'œuf, bien qu'ils en eussent supporté d'autres quelques temps auparavant.

FLEXNER, en 1894, observa des faits analogues en opérant avec du sérum.

KNORR (1896) a dû renoncer à immuniser le cobaye par des injections répétées de toxine tétanique, car les

animaux devenaient parfois plus sensibles au lieu d'acquérir l'immunité.

RICHET (1890) lui-même, a vu que des chiens recevant du sérum d'anguille supportaient mal ces injections et finissaient par dépérir.

Plus tard, BEHRING et KITASHIMA, reprenant les expériences de KNORR, ont observé que certains cobayes offraient une sensibilité croissante aux injections de toxine tétanique. Mais ils n'ont vu là que quelque chose de tout à fait particulier à l'organisme du cobaye.

Avant 1902, l'école allemande et l'école lyonnaise avaient déjà signalé des faits de sensibilisation. COURMONT étudie les toxines prédisposantes d'un bacille tuberculeux du bœuf; on retrouve ces propriétés dans les toxines du staphylocoque.

BEHRING (1901), étudie son *Paradoxe* : Il immunise les chevaux contre le tétanos ou contre la diphtérie; ces chevaux, jusqu'alors en immunité, présentent tout à coup des phénomènes d'hypersensibilité aux toxines et cependant leur sang renferme des anticorps ou antitoxines. VON PIRKET donna plus tard au paradoxe de BEHRING le nom d'« *Allergie* ».

Après 1902, les travaux se multiplient, ARTHUS, Théobald SMITH, VON PIRKET étudièrent l'anaphylaxie et la maladie sérique.

OTTO, ROSENAU et ANDERSON d'une part, BESREDKA et STEINART d'autre part, continuent leurs travaux.

BESREDKA étudie surtout l'anaphylaxie du cobaye et l'antianaphylaxie.

Enfin, de 1906 à 1910, REMLINGER, WARYHAM, NICOLLE, DORR, FRIEDBERGER étudièrent les phénomènes d'anaphylaxie.

Depuis, un grand nombre d'expérimentateurs ont tenté à leur tour d'élucider les mystères de l'anaphylaxie.

Les expériences fondamentales concernant l'anaphylaxie

Nous exposerons très succinctement les principales expériences faites sur l'anaphylaxie en insistant surtout sur le phénomène de Ch. RICHET et P. PORTIER, le phénomène d'ARTHUS et le phénomène de Th. SMITH.

A) LES EXPÉRIENCES DE RICHET ET PORTIER :

Ces expériences portent sur les poisons de nature albuminoïde extraits de certains animaux marins : ce sont surtout les substances toxiques extraites des actinies ou anémones de mer et des moules marines.

RICHET distingue :

1°) la *thalassine*, poison pruritant, non anaphylactisant et non mortel ;

2°) les *congestines*, poisons vaso-dilatateurs, solubles dans l'eau et insolubles dans l'alcool absolu, qui provoquent de l'abattement, des coliques avec de la diarrhée passagère. Puis après 24 heures de la diarrhée incoercible, sanglante, de l'hyperthermie et la mort ; à l'autopsie on trouve des lésions d'hémorragie intestinale, gastrique et péritonéale.

Si on inocule dans la veine des doses non mortelles, le chien se remet vite ; après un mois d'attente si on réinocule le même chien avec une dose minime de poison, par exemple le vingtième de la dose primitive, des symptômes graves apparaissent : vomissements intenses, dyspnée, abaissement de la pression artérielle, paraplégie, hémorragie intestinale, hypothermie et mort rapide.

Au contraire, un chien neuf inoculé avec cette même dose n'est pas incommodé et même il n'a présenté aucun accident.

Le chien a donc été hypersensibilisé à une injection seconde du fait d'une première injection inoffensive par elle-même.

L'anaphylaxie à l'actino-congestine est donc caractérisée par les faits suivants :

1°) *Hypersensibilisation par une dose minime, non toxique.*

La dose sensibilisatrice est très faible, la dose toxique après sensibilisation est encore plus minime, de sorte que la totalité de ces deux doses, si elle avait été injectée en une seule fois, n'aurait pas amené d'accidents.

2°) *Le caractère immédiat des accidents provoqués par la seconde injection.*

3°) *La nécessité d'une période d'incubation après la première injection.*

4°) *La nature vaso-congestive des accidents.*

B) LE PHÉNOMÈNE D'ARTHUS :

En 1903, ARTHUS publie des recherches sur l'hypersensibilité des lapins vis-à-vis du sérum de cheval.

L'injection sous-cutanée de sérum de cheval au lapin neuf ne détermine aucun symptôme morbide ni local, ni général. Il en est de même si 3 ou 4 jours après la première injection on réinocule au même lapin du sérum de cheval aux mêmes doses et dans les mêmes conditions. Mais, si au-delà du douzième jour qui suit la première injection, on réinocule au lapin du sérum de cheval, on observe au point d'inoculation de l'infiltration locale, de l'œdème persistant, ce qui prouve la résistance à l'absorption du sérum introduit.

Il y a donc réaction de l'organisme, tandis que le lapin témoin n'a point présenté de phénomènes anormaux.

Si on continue les injections, l'infiltration, de molle, devient dure et peut même prendre ultérieurement l'aspect gangréneux. Les réactions sont de plus en plus intenses : œdèmes très développés, tendance à l'escarrification de la peau, du conjonctif et des muscles.

Les mêmes phénomènes s'observent si la première injection est faite dans le péritoine, les injections suivantes étant pratiquées sous la peau. Enfin, la mort peut arriver surtout si les dernières injections de sérum sont faites dans les veines.

Le phénomène d'ARTHUS consiste donc en une sensibilisation progressive du lapin au sérum de cheval. Un phénomène analogue peut être obtenu avec le lait et avec l'albumine d'œuf.

Cette sensibilisation est strictement spécifique.

« Le lapin anaphylactisé par et pour le sérum ne l'est pas pour le lait et inversement » (ARTHUS).

(^c) LE PHÉNOMÈNE DE THÉOBALD SMITH :

Th. SMITH injecte des cobayes dans les veines au lieu de le faire sous la peau, comme le fait ARTHUS. Il se sert de cobayes ayant reçu un mélange de sérum anti-diphtérique et de toxine, en vue du dosage du sérum. Ces cobayes sont hypersensibilisés ; en effet, si après quelques semaines, on leur injecte du sérum de cheval, on observe de la dyspnée, de la faiblesse cardiaque, de l'hypothermie. A la quatrième ou cinquième injection, une goutte de sérum suffit à tuer l'animal.

Le phénomène est de même nature que celui d'ARTHUS, seule la voie d'introduction diffère. Ici la sensibilisation produite est encore spécifique.

D) L'EXPÉRIENCE DE OTTO, DE ROSENAU ET D'ANDERSON :

L'injection d'une faible dose de (1/250 à 1/1.000.000 de centimètre cube) de sérum de cheval crée chez le cobaye un état d'anaphylaxie. Un intervalle d'au moins 10 à 12 jours (délai nécessaire à la formation d'anticorps) est indispensable entre l'injection sensibilisante et l'injection toxique dans le péritoine. Si ce délai entre ces deux injections est inférieur à douze jours, le cobaye ne réagit pas ou peu.

Plus l'injection sensibilisante est forte, plus l'anaphylaxie est lente à s'établir. Enfin la voie d'introduction de l'injection sensibilisante est indifférente; mais la voie d'inoculation de l'injection toxique n'est pas indifférente, les phénomènes s'observent au maximum par la voie intra-veineuse et la voie intra-cérébrale; la voie intra-veineuse étant la plus sévère de toutes.

2. — Les substances anaphylactisantes

D'une manière très générale, il semble que seuls les colloïdes puissent créer l'état d'anaphylaxie dans un organisme. Mais tous les colloïdes ne présentent pas cette faculté; en effet, les métaux colloïdaux sont incapables de créer l'état d'anaphylaxie, il en est de même de la gomme arabique. Il faut donc que les colloïdes soient de nature albuminoïde pour pouvoir provoquer dans un organisme des réactions d'anaphylaxie. Par ailleurs, toutes les matières albuminoïdes ne sont pas aptes à créer l'anaphylaxie, les albuminoïdes cristallisables ne produisent pas l'anaphylaxie. En effet, ROSENAU et ANDERSON ont expérimenté avec l'édestine, à l'état de pureté, et ils n'ont jamais pu voir apparaître chez le cobaye des réactions d'ordre anaphylactique.

Nous avons rapporté au début de ce chapitre les expériences de PORTIER et RICHET sur l'anaphylaxie aux poisons animaux, celles de Ch. SMITH et d'ARTHUS sur le sérum de cheval; d'innombrables auteurs ont étudié l'anaphylaxie sérique avec tous les sérums sans exception (Cheval, Bœuf, Mouton, Lapin, Anguille, Chèvre, etc...). Des expériences furent faites avec toutes sortes de matières albuminoïdes : ovalbumine (MAGENDIE, 1839, VAUGHAN et WHEELER), lait (ARTHUS, BESREDKA), organes et extraits d'organes: hématies, spermatozoïdes, cristallin, liquide testiculaire, extrait placentaire, albumotoxines microbiennes, liquide des kystes hydatiques, hypoderme (E. d'HÉRELLE et GREY, RANZI, OKHUBO, MINET et BRUZANT, KRUSINO, KOMEL et RELLE, KAPSEMBERG, ANDREPENE, MORAX et BOLLAK, KRAUSS et DOERR, PARISOT et SIMONI, CARPANO, HADWEN, BACIGALUPO et GROSSO, VUNGEN et HIRSCHFELD, ROSENAU et ANDERSON, GOZOUY et WIESINGER). ABELANS et BARDET ont extrait de l'urine humaine une substance hypotensive et anaphylactisante.

On a étudié les réactions de l'anaphylaxie non seulement avec les albumines d'origine animale, mais aussi avec les albumines d'origine végétale. Ces albumines ont été extraites des haricots (RAMBITSCHEK, KARASAWA), du hura crépitans (Ch. RICHET), du riz, des lentilles, du froment (KARASAWA). On a pu aussi obtenir l'anaphylaxie avec des huiles végétales, huile de lin, huile de ricin, le beurre de cacao (UILENHULH et KAENDEL). On a aussi constaté l'anaphylaxie au pollen de chêne (KERR), à la farine et au vin blanc.

POZERSKI a constaté l'anaphylaxie par et pour la papaïne.

Les acides aminés ne produisent pas l'anaphylaxie (ABDERHALDEN et WEICHARDT, Ch. RICHET). Mais les dé-

rivés des acides aminés posséderaient des propriétés anaphylactisantes, tel est le cas du glycocollate de cuivre (HOLLANDIE). ZEURG et DIAKONOFF ont obtenu l'anaphylaxie avec la glycyl-glycine et avec la glycylglycylglycine.

Les peptones sont à peu près inefficaces au point de vue anaphylactique (ARTHUS, ROSENAU et ANDERSON, BIELD et KRAUSS).

Bien que d'une façon générale les substances définies, cristallisables, ne produisent pas d'anaphylaxie, il y a une exception pour quelques-unes, comme la quinine, l'aspirine, l'antipyrine et l'iodoforme (BRACK, KLAUSNER), le chlorhydrate d'émétine (BELLARD et BLADIN), et le bismuth (GOUGEROT et PEYRE).

3. — Voies de sensibilisation

Devant les effets terrifiants d'une injection sensibilisante, on a recherché s'il n'existait point une voie d'introduction qui ne sensibiliserait pas l'organisme et de ce fait on a étudié d'une façon très complète les voies de sensibilisation.

Ces différentes voies sont : voie cutanée, sous-cutanée, intra-rachidienne, intra-veineuse, intra-musculaire, intra-cérébrale, péritonéale, rectale, vaginale, nasale, buccale. On a aussi pratiqué l'injection sensibilisante dans la conjonctive et la chambre antérieure de l'œil.

Voie nasale et voie vaginale. — Les voies nasale et vaginale ont été utilisées pour produire l'état d'anaphylaxie chez le cobaye. Les auteurs qui les ont expérimentées font remarquer que pour obtenir l'état anaphylactique par ces voies, il est nécessaire d'avoir recours à une préparation très longue.

Voie oculaire. — ROSENAU et ANDERSON et d'autres ont

constaté qu'il est possible de sensibiliser le cobaye en déposant le sérum sur la conjonctive ou en l'introduisant dans le chambre antérieure de l'œil.

Voie intestinale et voie rectale. — L'importance pratique des voies intestinale et rectale est évidente car l'anaphylaxie alimentaire ne peut se produire que par ces voies. Pourtant la possibilité de sensibiliser par cette voie a été longuement discutée, car les résultats obtenus furent plus ou moins douteux, surtout en ce qui concerne la voie intestinale.

LESNE et DREYFUS-SEE ont essayé de sensibiliser des cobayes en introduisant l'antigène directement dans l'estomac ou dans l'intestin grêle après laparotomie, mais, en opérant dans ces conditions, les auteurs ne sont jamais parvenus à provoquer l'apparition de l'état d'anaphylaxie.

Par contre, ces mêmes auteurs ont obtenu des résultats positifs en introduisant l'antigène dans le gros intestin. De leurs expériences, ils conclurent que l'absence de réaction dans le cas d'introduction de l'antigène dans l'estomac ou l'intestin grêle est due au chimisme gastrique ou intestinal qui agit sur l'albumine introduite en la décomposant au cours de la digestion en corps simple incapable de créer l'état anaphylactique.

ROSENAU et ANDERSON ont pu réaliser l'état d'anaphylaxie en faisant ingérer à des cobayes de la viande de cheval pendant plusieurs jours, mais nous ne savons pas si, dans ce cas, la sensibilisation se réalise par voie gastrique, gastro-intestinale ou par celle du gros intestin.

Voie intra-cérébrale. — La voie intra-cérébrale a été employée par ANDERSON et ROSENAU comme voie de sensibilisation et ils ont obtenu des résultats positifs.

Voie cutanée. — La voie cutanée a également été utilisée. SOLAVANOFF a montré que des cobayes pansés loca-

lement au sérum de cheval ou au blanc d'œuf contractent l'état anaphylactique aussi bien que des cobayes sensibilisés par la voie sous-cutanée.

De tout ce qui précède il résulte qu'il est recommandable d'employer pour sensibiliser les cobayes les voies sous-cutanée ou intra-musculaire.

4. Voie pour l'injection déchainante

Conditions pour l'obtention d'une réaction intense :

Lors de l'injection déchainante, il faut, pour obtenir un choc produisant son effet toxique maximum, que l'antigène injecté soit mis en contact rapidement avec l'élément sensibilisé de l'organisme. En effet, si l'injection est pratiquée de telle façon que l'antigène se répande lentement dans l'organisme, il se produit une désensibilisation. Il est donc de toute nécessité, pour obtenir une réaction intense, de choisir comme voie d'introduction de l'antigène une voie qui réalise une diffusion rapide de cet antigène dans le torrent circulatoire.

Voie intra-veineuse ou intra-artérielle. — La voie intra-veineuse ou intra-artérielle, par laquelle l'antigène est diffusé dans l'organisme en quelques secondes, est de toutes la meilleure. Le temps de diffusion de l'antigène est pratiquement nul, c'est pour cette raison que le choc obtenu par cette voie présente le maximum de toxicité pour la dose minima. En effet, pour une même espèce animale, et en employant les mêmes procédés et les mêmes doses de sensibilisation, la dose minima déchainante ou mortelle est de beaucoup plus petite par voie intra-veineuse que par toutes autres voies. Pour la même raison, rapidité de diffusion, l'exactitude et la constance des résultats obtenus par cette voie sont maxima.

On pratique l'injection déchaînante soit dans la veine saphène (Chien), soit dans la veine fémorale (Chien, Lapin), soit dans la veine jugulaire (Chien, Lapin, Cobaye) ou bien encore dans la veine marginale de l'oreille (Lapin).

La voie intra-cardiaque peut être utilisée pour pratiquer l'injection déchaînante chez toutes les espèces (Chien, Lapin, Cobaye). Les accidents causés par ce mode d'administration sont vraiment trop rares pour en faire rejeter son emploi. D'autre part, sa technique en est très simple ainsi que nous le verrons plus loin (page 45).

Voie intra-cérébrale. — La voie intra-cérébrale a été utilisée par BESREDKA qui a été guidé par l'idée que le cobaye sensibilisé se trouvant en bonne santé cache peut-être une lésion latente du système nerveux.

La précaution la plus importante à observer concerne la quantité de liquide à injecter qui ne doit pas dépasser un quart de centimètre cube sous peine de produire des symptômes de compression cérébrale, lesquels pourraient compliquer les symptômes observés.

Voie intra-péritonéale. — La voie péritonéale est peut-être plus commode que la voie intra-veineuse et intra-cardiaque. Elle est rapide, ne demandant aucune préparation, mais elle présente des inconvénients tenant à la diffusion relativement lente de l'antigène injecté, d'où une proportion importante d'expériences à résultats négatifs.

Voie sous-cutanée. — La voie sous-cutanée est complètement inutilisable, la faible vitesse de diffusion de l'antigène dans l'organisme permettant la désensibilisation progressive du sujet. Il faut cependant rappeler qu'avec des doses très élevées d'antigène on peut arriver à produire, en se servant de cette voie, quelques troubles anaphylactiques chez des cobayes sensibilisés.

Voie rachidienne. — D'après BESREDKA et LESSOFISKY, la voie rachidienne présenterait la même sensibilité que la voie cérébrale. On pratique l'injection déchaînante chez le cobaye dans le premier espace inter-vertébral dorsal, au-dessus du sacrum. Le cobaye ainsi injecté réagit immédiatement par un choc anaphylactique qui réapparaît après une accalmie de une à cinq minutes.

En résumé, deux voies seulement donnent de bons résultats en anaphylaxie : la voie intra-vasculaire, intra-veineuse ou intra-cardiaque et la voie intra-cérébrale. Comme voie accessoire, nous pouvons mentionner la voie péritonéale.

5. — Doses - Incubation et durée de l'anaphylaxie

Plus la dose injectée est faible, sans toutefois dépasser une certaine limite, plus l'injection sensibilisante provoquera un état anaphylactique dans un délai rapproché.

La dose déchaînante est encore plus petite. Le fait primordial de l'anaphylaxie réside en ce que la mort est produite par des doses dont le total n'eut pas été mortel, injecté en une seule fois.

L'incubation moyenne est d'une dizaine de jours pour les doses faibles, c'est le temps nécessaire à la formation des anticorps dans l'organisme.

En règle générale, l'état anaphylactique met d'autant plus de temps à s'établir que la dose initiale de sérum a été plus forte. Donc, pour sensibiliser vite et bien, il est nécessaire de s'adresser à des doses faibles. Quant aux doses fortes, elles ne sensibilisent qu'à la longue. On a, d'après BESREDKA, « l'impression que pour devenir apte à sensibiliser, le sérum a besoin d'être en grande partie éliminé, soit tel que, soit après avoir subi une transformation au sein de l'animal ; il ne devient réellement

actif, c'est-à-dire sensibilisant, qu'à partir du moment où il se trouve très dilué dans l'organisme ».

Une fois établie, l'anaphylaxie peut durer des mois, des années et même parfois la vie entière de l'organisme.

6. — Symptomatologie des accidents anaphylactiques

Quand un organisme hypersensible reçoit l'injection déchainante, suivant la dose injectée, la voie de pénétration, la vitesse de la résorption, les symptômes se déroulent avec plus ou moins de rapidité. On observe des réactions locales, focales ou générales.

1°) RÉACTIONS LOCALES :

Les réactions locales se traduisent par un œdème intense qui peut avoir tendance à s'étendre, à donner de la nécrose, des escharres, de la gangrène, de la suppuration, etc. (Phénomène d'ARTHUS).

L'œdème est volumineux, chaud, turgide, sensible. On utilise les réactions locales dans certains procédés de tuberculation et de malléination.

2°) RÉACTIONS FOCALES :

Ce sont les réactions des foyers, lesquelles correspondent aux souches primitives de l'antigène utilisé. (Phase négative de la pyothérapie: phénomène d'allergie pour VALLÉE).

Ainsi, si on injecte de la tuberculine à un animal tuberculeux, on obtient une réaction focale au niveau du foyer bacillaire. Il se produit de la congestion intense dans tout le foyer, puis de la sclérose et ainsi la guérison peut se produire.

Dans le phénomène d'ARTIUS, quand on réinjecte du sérum, ces injections déterminent le réveil des réactions précédentes.

De même, quand un bœuf a déjà subi une ophtalmo-réaction ou une intradermo-réaction et qu'on le tuberculine par voie sous-cutanée, des réactions focales se produisent au niveau de la conjonctive et aux plis caudaux.

Enfin, pour VALLÉE, des tuberculinations par ophtalmo-réaction sont progressivement sensibilisantes.

3°) RÉACTIONS GÉNÉRALES :

On peut observer deux sortes de réactions générales :

En premier lieu, on peut enregistrer une poussée thermique très nette. C'est ce fait que l'on met à profit lors des réactions à la malléine ou à la tuberculine. Cette réaction thermique n'est pas la réaction la plus importante: en effet, on a plus souvent un tableau clinique spécial de réactions que l'on désigne sous divers noms de choc anaphylactique, ou d'intoxication protéique.

Lors de l'injection déchainante, la mort survient précédée de phénomènes foudroyants: inquiétude, agitation, dyspnée, parésie, hypothermie et cyanose, convulsions intermittentes et mort dans le coma.

Ce tableau clinique du choc anaphylactique se retrouve toujours semblable dans toutes les espèces animales, quel que soit l'antigène employé. Il s'agit presque certainement d'une intoxication du système nerveux avec réactions vaso-motrices excessives et une hypotension très accusée.

Pour RICHET et BESREDKA, la pathogénie de ces accidents tient à des troubles nerveux primitifs, d'origine

centrale: la vaso-dilatation et l'hypotension ne seraient que secondaires. Deux expériences sont en faveur de cette hypothèse de l'intoxication des centres nerveux :

1°) Un cobaye anaphylactisé au sérum de cheval est anesthésié à l'éther au moment de l'injection déchaînante. Les accidents du choc anaphylactique ne se produisent pas et le cobaye survit. Les centres nerveux anesthésiés n'ont pu être excités par le poison (BESREDKA).

2°). Le système nerveux central d'un cobaye mort de choc anaphylactique est toxique pour un cobaye neuf, alors que les autres organes de ce cobaye mort ne le sont pas (BESREDKA).

Contre la première expérience de RICHET et de BESREDKA s'élève l'expérience de ZUNZ et LA BARRE qui prétendent avoir obtenu chez le cobaye le choc anaphylactique avec tous ses caractères en l'absence des centres nerveux encéphalique et bulbaire.

Contre leur seconde assertion s'élèvent les résultats des expériences entre prises par VERGE sur la toxicité des cerveaux dans une espèce homologue. VERGE a montré en effet que l'injection dans la veine d'une émulsion de cerveau d'un animal neuf tue un animal d'une espèce homologue.

7. — L'anaphylaxie passive

Dans l'anaphylaxie passive, l'expérimentateur sensibilise un animal neuf à la faveur des anticorps fabriqués par un autre animal anaphylactisé activement. L'anaphylaxie passive offre les mêmes caractères que l'immunité passive: rapidité de l'apparition de l'anaphylaxie après l'injection: durée éphémère. Donc, pour sensibiliser rapidement un animal neuf, il suffit de lui injecter du sé-

rum provenant d'un autre animal de même espèce préalablement anaphylactisé d'une façon active. Ainsi traité, l'animal se trouve sensibilisé d'une façon quasi immédiate (1 à 2 heures) et succombe à l'injection déchaînante qui l'aurait laissé indifférent s'il n'avait pas préalablement reçu du sérum d'animal anaphylactisé.

F. MAIGNON dit avoir extrait du sang de chiens sensibilisés au sérum de cheval une substance dont l'injection de quelques centigrammes dans le sang ou le péritoine de chiens transmettrait à ces derniers l'anaphylaxie passive à l'égard de ce même antigène. L'addition in vitro, à cette même substance, de sérum de cheval donne un mélange qui, injecté par voie intra-veineuse, chez un chien neuf, provoque immédiatement le choc anaphylactique.

L'anaphylaxie passive offre les mêmes caractères et la même spécificité que l'anaphylaxie active, avec cette différence toutefois qu'elle s'établit momentanément.

L'anaphylaxie passive a pu être réalisée vis-à-vis des microbes et des médicaments.

DOERR a montré que l'on peut même mélanger in vitro le sérum de l'animal anaphylactisé pour un antigène et la dose déchaînante de ce même antigène et que ce mélange, injecté à un animal neuf, produit en lui des symptômes très nets et immédiats de choc anaphylactique.

8. — L'anaphylaxie alimentaire

L'anaphylaxie alimentaire est constituée par l'ensemble des accidents que provoque l'ingestion seconde de substances saines et normalement bien tolérées par l'organisme, alors que la première ou les premières ingestions de ces substances n'avaient pas déterminé d'acci-

dents ou n'avaient déterminé que des troubles bénins. Ces caractères séparent l'anaphylaxie alimentaire

- 1) des intoxications dues aux aliments avariés,
- 2) des intoxications dues aux aliments toxiques,
- 3) de certaines susceptibilités spéciales qui se manifestent dès la première ingestion.

ETIOLOGIE

Substances provoquant l'anaphylaxie alimentaire. — Les substances capables de provoquer l'anaphylaxie alimentaire sont très nombreuses, très variées et aussi bien discutées.

Nous signalerons : les viandes crues ou cuites, le lait, le pain, les œufs, les crustacés (langoustes, homards, écrevisses, crevettes), les mollusques (coquilles Saint-Jacques), les huîtres, les moules, les fruits (fraises en particulier), les légumes (haricots et oignons).

Certaines de ces substances, contenant des poisons non anaphylactisants, auraient une action complexe.

RICHEL et PORTIER ont extrait des moules un poison, la mytilotoxine dont dépendrait le pouvoir anaphylactisant de ces mollusques.

D'après plusieurs auteurs : RIOT, RICHEL, CHAUFFARD, ROSENAU et ANDERSON, la viande de cheval ingérée serait capable d'anaphylactiser au sérum de cheval.

Le lait produirait une anaphylaxie de groupe, c'est-à-dire que le lait de vache donnerait l'anaphylaxie, non seulement pour le lait de vache, mais aussi pour le lait de chèvre et d'anesse.

Causes prédisposantes. — On reconnaît pour causes prédisposantes de l'anaphylaxie alimentaire :

- 1) la suralimentation,

- 2) la faible activité des sucs digestifs,
- 3) la fréquence des affections du tube digestif,
- 4) l'hérédité. Il existerait en effet une anaphylaxie alimentaire familiale.

PATHOGÉNIE

L'anaphylaxie alimentaire se déclenche lorsque les albumines ingérées peuvent être résorbées en nature, du fait d'une élaboration digestive nulle ou incomplète. Elles pénètrent ainsi dans la circulation, de même que si elles y avaient été introduites par voie parentérale.

Pourquoi certaines albumines sont-elles plus ou moins résorbées en nature et passent-elles ainsi dans la circulation

1) L'absorption intestinale serait trop rapide, soit que les albumines n'aient pas eu le temps d'être transformées, soit que l'épithélium de la muqueuse se montre impuissant à effectuer cette transformation du fait qu'il est lésé ou que les albumines sont présentes en trop grande quantité.

2) L'activité diastasique des sucs digestifs serait insuffisante pour transformer les matières albuminoïdes qui, de ce fait, seraient absorbées avant leur complète désintégration.

En effet, ABDERHALDEN, WEICHARDT et Ch. RICHET montrent que des acides aminés purs ne donnent jamais d'anaphylaxie alimentaire ; de même, ABDERHALDEN et KAMPF ont montré que les polypeptides de synthèse étaient incapables de produire l'anaphylaxie alimentaire.

Au contraire pour DE WAELE, les acides aminés joueraient un rôle primordial dans l'anaphylaxie alimentaire.

3) L'action anormale des sucs digestifs produirait des albumines anormales (LESNÉ et DREYFUS-SEE).

4) Le rôle des lésions intestinales. Chez les jeunes, il existe une perméabilité spéciale de l'intestin aux albumines hétérogènes.

5) Le rôle des lésions hépatiques. Par suite des lésions des cellules hépatiques, le rôle protéopexique du foie se trouve diminué.

Hérédité de l'anaphylaxie alimentaire. — L'hérédité de l'anaphylaxie alimentaire est un fait incontestable. On cite le cas de l'anaphylaxie alimentaire héréditaire pour les œufs de toute une famille jusqu'à la quatrième génération. On l'explique par une insuffisance héréditaire des sucs digestifs à l'égard de telle ou telle albumine.

CONCLUSION

L'anaphylaxie alimentaire se ramène à l'anaphylaxie par voie parentérale puisque, dans les deux cas, les substances étrangères pénètrent dans le milieu humoral.

Comment caractériser ces substances étrangères dans le milieu humoral ?

a) Par la présence dans le sérum de lysines ou d'agglutinines spécifiques :

b) Par la présence dans le sérum de précipitines (ASCO-II, UHLENHUT) ;

c) Par leur recherche à l'aide d'un antisérum spécifique précipitant (UHLENHUT) ;

d) Par la présence dans l'urine d'albumines étrangères ;

e) Par les modifications de la leucocytose.

Anaphylaxie alimentaire et immunité. — RICHET, GUY-LAROCHE et SAINT-GIRONS, WELLS et OSBORNE montrent qu'un petit nombre de repas aux œufs anaphylactise le cobaye, tandis qu'un grand nombre de repas l'immunise.

De même, si une dose légère d'œufs ($1/4$ d'œuf par

jour) n'anaphylactise pas le cobaye, une forte dose (un œuf par jour ou plus) cause fréquemment l'anaphylaxie.

Donc, en résumé, l'ingestion faible d'œufs détermine l'anaphylaxie. L'ingestion prolongée d'œufs détermine l'immunité. Et tout se passe comme si l'anaphylaxie était le premier stade de l'immunité.

PAGNEZ et PASTEUR-VALLERY-RAOOT, RAELAT ont désensibilisé per os des malades avec la peptone. Cela paraît confirmer l'idée de WANDER-VEER que de tels malades sont sensibles aux produits de décomposition des albuminoïdes et non aux albuminoïdes eux-mêmes.

9. - Enfilés morbides que la clinique rattache à l'hypersensibilité

En médecine humaine, de nombreux phénomènes reconnaissent une origine anaphylactique. En premier lieu, sont à citer la maladie du sérum, le rhume des foins, certaines rhinites spasmodiques, divers cas d'asthme (asthme aux odeurs, aux poils, horse asthma, etc...). La source d'accidents cutanés est, en certains cas, une sensibilisation préalable de l'organisme: maladie des primevères, eczéma à l'huile de Cade (GOUGEROT et BLAMOUTIER), à l'ipéca (WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN, etc...). L'anaphylaxie alimentaire (œufs, lait, fraises, moules), l'anaphylaxie médicamenteuse (aspirine, quinine, antipyrine, iodoforme) sont maintenant bien connues. Enfin, la nature anaphylactique de l'hémoglobinurie paroxystique à frigore de l'homme est certaine, à la suite des brillants travaux de WIDAL et de ses élèves, il en est de même de certains accidents de l'ecchinococcose.

Pour quelques autres affections, l'assimilation avec les phénomènes de sensibilisation est moins sûre. On tend

à faire entrer dans le domaine de l'hypersensibilité l'urticaire, la maladie de Quincke, diverses manifestations de migraine et d'épilepsie, l'éclampsie, les vomissements cycliques de l'enfance. DANYSZ a basé, sur l'anaphylaxie, un essai fort intéressant de pathogénie des maladies chroniques de l'espèce humaine. CORNADO est revenu récemment sur la question du mal de mer et il l'attribue à un choc colloïdo-clasique, à l'anaphylaxie d'après l'auteur, chaque bateau réagirait d'une manière spécifique aux mouvements de la mer, de sorte qu'un sujet amariné pour un bateau peut se resensibiliser à bord d'un autre navire. CORNADO a fourni une explication scientifique à ces faits. La triade symptomatique du mal de mer, nausées, vomissements, vertiges, serait le résultat d'un choc vasotrophique, choc colloïdo-clasique déclenchant le déséquilibre bulbaire.

En médecine vétérinaire, du point de vue de la clinique, l'anaphylaxie est un phénomène vraiment peu fouillé. Les vétérinaires se sont moins attachés que les médecins de l'homme à rattacher la pathogénie de nombreuses maladies chroniques, à l'anaphylaxie. Néanmoins, certaines manifestations ont déjà été classées comme phénomènes de choc. C'est ainsi que la maladie du sérum a été mise en évidence à maintes reprises dans diverses espèces domestiques (ALEXANDRESCU et CUICA, MURABAIL, etc...). PANISSET et VERGE ont observé et rapporté chez le cheval un cas très curieux d'anaphylaxie au sang homologue. Toute injection de sang total équin à cet organisme hypersensible provoquait, dans les heures consécutives à l'inoculation, le syndrome anaphylactique : anxiété, vive accélération cardio-respiratoire, réaction cutanée intense avec production de boutons saillants à la surface du corps. L'apparition de cette échauboulure rappelle sans aucune doute les poussées urticariennes

qui, en certains cas, suivent les injections sériques chez l'homme.

L'étude de ces réactions du cheval sensible au sang homologue, nous incite à penser que l'échauboulure n'est peut-être qu'une simple manifestation cutanée de l'hyper-sensibilité. En effet, l'échauboulure est toujours d'apparition très brusque, son évolution et sa disparition sont également rapide ainsi que les phénomènes vaso-moteurs qu'il traduit cliniquement.

Il faut accorder aussi à l'anaphylaxie une place dans la pathogénie des accidents post-vaccinaux. Les individus qui vivent en état d'infection latente se sensibilisent à la longue: les germes du milieu infecté sont insuffisants à provoquer l'éclosion et l'évolution brusque des symptômes morbides. Mais leur contact permanent avec l'organisme anaphylactise celui-ci et l'injection du vaccin se comporte alors comme une inoculation déchainante. L'insertion, dans le tissu conjonctif sous-cutané de ce sujet, de microbes mêmes atténués déclenche presque à coup sûr des phénomènes de choc.

L'hémoglobinurie du cheval semble être également, sinon une manifestation d'anaphylaxie, du moins l'expression d'un état tout particulier d'instabilité colloïdal des plasmas. Cette affection n'est, sans doute, que la résultante du déséquilibre des colloïdes du sang avec altération consécutive des hématies. Ce déséquilibre colloïdal ne se produisant que chez certains sujets plus spécialement prédisposés, les pléthoriques par exemple, reconnaîtraient comme cause essentielle un agent physique: le froid.

L'anasarque, d'après ROGER, aurait une origine anaphylactique.

La fièvre vitulaire, d'après VAN GOIDSENHOVEN, et l'é-

clampsie pourraient entrer dans le cadre de l'anaphylaxie.

Il n'est pas jusqu'à certaines affections cutanées, eczéma du chien, dont la pathogénie ne peut faire intervenir l'anaphylaxie; d'ailleurs cette manière de voir est justifiée par la guérison consécutive à l'emploi des méthodes de désensibilisation spécifique.

CHAPITRE II

ANAPHYLAXIE AU SÉRUM

On sait que le sérum d'une espèce animale quelconque, injecté par voie parentérale à un animal d'une espèce hétérologue, détermine dans l'organisme de ce dernier animal, l'apparition d'un état spécial appelé « état anaphylactique »; alors, qu'injecté par voie parentérale à un animal d'une espèce homologue, il ne provoque point, en général, l'apparition de cet « état anaphylactique ».

L'organisme vivant, réactif extrêmement sensible, se montre donc intolérant vis-à-vis du sérum d'une espèce hétérologue; cette réaction organique prouve d'une façon indiscutable que les sérums des diverses espèces n'ont pas la même constitution.

Pourtant la biochimie, malgré ses récents progrès, en particulier malgré ceux qui relèvent de la physicochimie, se révèle incapable, encore à l'heure actuelle, de déceler les différences qui existent dans la composition des sérums des diverses espèces animales.

On peut cependant se proposer de rechercher avec quel groupe de substances la propriété de créer l'état anaphylactique se trouve liée. C'est une manière de resserrer le problème.

Rappelons succinctement la composition chimique du

sérum. Le tableau suivant, emprunté à ABDERHALDEN, donne la proportion en poids des principaux constituants du sérum de cheval normal.

Eau	902,05
Matière sèche	97,95
Matières protéiques	84,24
Substances réductrices	1,176
Matières grasses	3,318
Cholestérol	0,298
Lécithine	1,720
Graisses neutres (savons, acides gras) 1,300	
Acide phosphorique sous forme de nucléine	0.020
Matières minérales (1)	8.911
Soude.	4,434
Potasse	0,263
Chaux	0,113
Magnésie	0,045
Chlore	3,726
Acide phosphorique. 0,311	

L'expérience montre que la propriété de créer l'état d'anaphylaxie se trouve liée aux matières protéiques du sérum : D'abord, d'une manière générale, ce sont unique-

(1) Les matières minérales se répartissent ainsi d'après SCHMIDT :

	g.	p.
Chlorure de sodium	5,546	1.000
Chlorure de potassium	0,259	»
Carbonate de calcium	1.532	»
Phosphate de sodium	0,274	»
Phosphate de calcium	0,298	»
Phosphate de magnésium	0,218	»
Sulfate de potassium	0,281	»
	8,405	

ment ces dernières qui sont capables de créer l'état d'anaphylaxie, lorsqu'elles sont introduites par voie parentérale dans un organisme d'une espèce hétérologue. Encore, n'est-il pas besoin que cette espèce soit hétérologue, car MM. PANISSET et VERGE ont rapporté chez le cheval un cas d'isohémoanaphylaxie. Ensuite l'expérience montre qu'un sérum désalbuminé perd la capacité de créer l'état d'anaphylaxie.

Les profides sériques

Nous donnerons quelques indications sommaires sur les matières protéiques du sérum.

Les matières protéiques sont généralement divisées en deux groupes : albumines et globulines, entièrement précipitées par le sulfate d'ammonium à saturation, en gros les globulines seules sont précipitées par ce sel à demi-saturation.

Le rapport de la globuline à l'albumine est variable d'une espèce à l'autre, mais chez un même individu ce rapport est presque constant dans le sang, le sérum, la lymphe et les transsudats, bien que dans ces divers liquides la quantité totale de protéines puisse être variable.

La sérum-albumine reste dans le sérum après demi-saturation par le sulfate d'ammonium, elle est soluble dans l'eau distillée, elle ne précipite donc pas par dialyse. C'est elle qui passe dans l'urine dans les cas d'albuminurie. Injectée dans les veines d'un organisme homologue elle est retenue par l'organisme, tandis que l'albumine de l'œuf traverse le rein et passe dans l'urine. Elle coagule à 75°.

Les globulines du sérum sont obtenues par demi-saturation du sérum par le sulfate d'ammonium, elles sont insolubles dans l'eau distillée, solubles dans les solutions

salines diluées. Mais le précipité obtenu par dialyse n'est pas identique à celui qui est obtenu par demi-saturation au sulfate d'ammonium. La fraction globulinique des matières protéiques du sérum peut en effet être divisée en deux parties : l'euglobuline précipitable par dialyse, la pseudo-globuline non précipitable par dialyse, mais précipitable par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation.

HARDY a donné une étude détaillée de la sérum-globuline ; il a montré que cette substance donne des combinaisons d'absorption avec les acides, les alcalis et les sels neutres. Dans les deux premiers cas, ces « sels » s'ionisent en solution, ils ne sont pas précipitables par dialyse. Cependant les propriétés acides de la globuline sont plus marquées que les propriétés basiques de telle sorte qu'un acide faible comme l'acide acétique possède un pouvoir de dissolution pour la globuline moins marqué que la quantité équivalente d'acide chlorhydrique. Le faible caractère basique de la globuline est cause que ses sels dans les acides faibles s'hydrolysent en mettant en liberté la globuline, de telle sorte que pour obtenir le même degré de solution, il faut un excès d'acide faible comme d'acide fort. L'ammoniaque, par contre, dissout aussi bien la globuline que les bases fortes. Avec les sels neutres, la globuline donne des composés solubles dans l'eau, mais qui s'hydrolysent facilement en mettant en liberté la globuline insoluble. Ces solutions ne sont par conséquent stables qu'en présence d'un excès de sel neutre.

Les sérum-globulines contiennent du phosphore organique.

Séparation des albumines du sérum

Les procédés qui permettent de séparer les albumines du sérum sont nombreux. Certains de ces procédés dénaturent les matières protéiques et ne permettent plus de

les mettre en solution; d'autres, au contraire, leur conservent cette propriété.

Nous ne ferons que mentionner quelques-uns de ces procédés. Le sulfate d'ammonium à saturation en milieu neutre, le chlorure de sodium à saturation en milieu acétique permettent de précipiter intégralement les matières protéiques. L'acétone (FOURNIER, PIETTRE) employée à raison de 2 volumes, 5, pour un volume de sérum réalise la même séparation. Dans tous ces cas, les protéines ne sont pas dénaturées. La chaleur en milieu acétique, l'acide métaphosphorique, l'acide tungstique, l'hydrate de fer colloïdal, entraînent également les protéiques, mais en les dénaturant.

Tous les procédés d'extraction des albumines permettent d'obtenir des filtrats clairs entièrement dépourvus d'albumine. Injectés à ces cobayes par voie parentérale, ces liquides se révèlent complètement incapables de provoquer l'apparition de l'état anaphylactique; une seconde injection soit intra-cardiaque, soit intra-cérébrale, pratiquée 12 à 15 jours après la première, c'est-à-dire après le laps de temps habituellement nécessaire à l'établissement de l'état d'anaphylaxie, chez le cobaye, ne donne lieu à aucune réaction d'ordre anaphylactique. Même lorsque l'injection déchaînante est faite avec du sérum de Cheval ou si le Cobaye a été sensibilisé au sérum de Cheval, une injection seconde de ces liquides filtrés ne provoque pas de choc anaphylactique.

Ceci est une preuve cruciale de la nécessité absolue de la présence de matières albuminoïdes dans les liquides organiques ou autres pour produire l'anaphylaxie.

L'agent actif, au point de vue anaphylactique, se trouve donc dans le précipité obtenu par l'un des procédés précédents qui contient toutes les matières protéiques du sérum.

Séparation de la sérine et de la globuline

Les procédés de séparation des albumines et des globulines sont imparfaits et ne donnent que difficilement des produits purs. Une grande partie des résultats discordants tient à ce fait.

GAY et ALDER précipitent l'euglobuline du sérum par le sulfate d'ammonium et l'éther. L'euglobuline ainsi obtenue, d'après ces auteurs, aurait seule la propriété de sensibiliser le Cobaye dans un délai relativement court de 4 à 5 jours, au lieu d'une douzaine de jours, délai nécessaire pour obtenir l'état anaphylactique avec le sérum complet. De plus, l'euglobuline n'aurait aucune action toxique sur l'animal sensibilisé et elle serait incapable de produire l'état d'antianaphylaxie.

DOERR et KUSS fractionnent l'albumine du sérum en sérine et en globuline par la méthode d'HÖFMEISTER.

Avec la sérine et la globuline ainsi obtenues, les auteurs anaphylactisent les Cobayes. De leurs nombreuses expériences, ils tirent les conclusions suivantes : les actions toxiques et anaphylactisantes sont dues à la globuline et l'albumine sérique serait inactive au point de vue anaphylactique ou du moins elle agirait si faiblement que l'on pourrait mettre cette réaction sur le compte des impuretés qu'elle retient.

En se servant de la même méthode, KAUFMANN expérimente sur des Cobayes, il obtient les résultats suivants : Les globulines et les sérines sensibilisent, également le Cobaye vis-à-vis de l'antigène correspondant ; dans les deux cas, la mort peut survenir à l'épreuve par le sérum complet. Cependant, d'une façon générale, les accidents résultant du choc anaphylactique sont un peu moins graves, lorsque le Cobaye a été sensibilisé par la globuline.

TURRO et GONZALIZ ont employé le procédé suivant pour la séparation de la globuline d'avec la sérine: ils diluent 150 centimètres cubes de sérum dans 2.500 centimètres cubes d'eau distillée, après avoir obtenu la neutralisation par addition d'acide acétique, ils soumettent le liquide à l'action d'un courant de gaz carbonique. Le précipité, ainsi obtenu, est lavé plusieurs fois à l'eau distillée, il contient les globulines à l'état de pureté, et le sérum dilué ayant servi à cette préparation en est privé.

En injectant ces globulines, les auteurs ont provoqué un choc anaphylactique chez des animaux qui avaient été sensibilisés par les globulines, ainsi que chez les animaux qui avaient été sensibilisés par le sérum total.

DALE et HARTLEY ont repris les expériences précédentes et ils ont démontré que les pseudo-globulines, ainsi que les albumines sériques, ont également le pouvoir de sensibiliser les animaux; ils ont observé, pourtant, qu'il existait une atténuation très nette de la propriété sensibilisante pour le sérum privé de globuline.

RECHERCHES PERSONNELLES

—«0»—

Tous avons entrepris une série de recherches sur ce même sujet, mais le plan de travail que nous nous étions proposé de suivre n'a pu être réalisé entièrement pour des raisons indépendantes de notre volonté.

1. — SÉRUM EMPLOYÉ. ORIGINE, RÉCOLTE :

Du fait que nous nous proposons d'étudier aussi les phénomènes anaphylactiques in vitro sur les muscles lisses et en particulier sur l'utérus, nous avons écarté l'emploi du sérum provenant de femelles. On sait, en effet, (BROUHA et SIMONNET) que le liquide folliculaire renferme des substances qui modifient le tonus de l'utérus in vitro. Or ces substances sont susceptibles d'être retrouvées dans la circulation de même que l'hormone folliculaire. Il était donc indiqué dans l'ignorance où nous sommes de l'importance de ces facteurs, d'éviter l'emploi de sérum de sujets femelles.

Par analogie, mais sans preuves directes, nous avons également écarté l'emploi de sérum de cheval entier et nous nous sommes exclusivement servi de sérum de cheval hongre.

Le sang, prélevé aseptiquement, par ponction de la jugulaire au trocart, suivant la technique sérologique habituelle est abandonné à la glacière et le sérum exsudé est recueilli aseptiquement en flacon stérilisés. C'est ce sérum qui nous a servi de matériel d'expérience.

Pour toutes nos expériences sur l'anaphylaxie sérique nous avons toujours employé comme injection déchaî-

nante du sérum provenant du même lot que le sérum qui avait servi à la sensibilisation des Cobayes. De même, nous avons extrait des albumines du même lot de sérum, ceci afin d'avoir un maximum de toxicité car SUAREZ et SCHAFER ont montré que dans l'anaphylaxie sérique, il existe une spécificité correspondant à la nature thérapeutique des sérums.

Ainsi observe-t-on le maximum de toxicité, lorsque le sérum employé à l'injection déchaînante est le même que celui qui a servi à la sensibilisation cette toxicité, d'après les auteurs, est de deux à quatre fois plus forte que lorsqu'on s'adresse à des sérums thérapeutiques différents.

2. — OBTENTION DES ALBUMINES TOTALES :

Nous avons employé la technique indiquée par FOURNIER et par PIETTRE.

Le sérum est précipité par deux volumes et demi d'acétone rectifiée. On sépare le liquide du précipité, par décantation après repos, et par centrifugation.

Le précipité est très soigneusement lavé, d'abord, plusieurs fois à l'acétone pour terminer la déshydratation, puis plusieurs fois à l'éther anhydre et en assurant un bon mélange. A chaque opération on centrifuge pour séparer le liquide du précipité. Il faut aller suffisamment vite, pour qu'entre chaque lavage le précipité ne s'hydrate pas en surface.

Lorsque le précipité est très bien lavé, il est séché soit sous le vide avec précaution à cause de sa légèreté, soit simplement dans un exsiccateur contenant de l'anhydride phosphorique. Le précipité se présente sous forme d'une poudre blanche fine et légère; s'il est jaune et composé

de grains durs, c'est que le lavage à l'éther a été insuffisant ou mal fait.

Le rendement est de 6 à 7 grammes pour 100 centimètres cubes de sérum.

3. — SÉPARATION DE LA SÉRINE ET DE LA GLOBULINE.

Cette poudre acétonique qui contient les albumines totales est remise en solution dans un volume d'eau distillée, correspondant au volume primitif du sérum. La solution est difficile à obtenir, il faut l'effectuer au mortier en ajoutant l'eau peu à peu et il est quelquefois nécessaire de laisser le mélange quelques jours au repos à la glacière pour que la solution soit convenable.

A cette solution on ajoute par litre : 420 grammes de chlorure de sodium pulvérisé, puis 126 centimètres cubes d'une solution normale d'acide acétique, 126 centimètres cubes d'une solution normale d'acétate de sodium et enfin 1.750 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium à 30 pour 100.

On s'assure que tout le chlorure de sodium est bien dissous après le mélange et on laisse reposer au moins 12 heures à la glacière à -10° . Dans ces conditions on obtient un mélange saturé de chlorure de sodium et de PH 4,5. Dans ces conditions, la globuline précipite; la sérine reste en solution.

On sépare la globuline de la solution albumineuse par décantation et filtration, puis on la soumet à la dialyse pour éliminer l'excès de chlorure. La solution de sérine est soumise à la dialyse dans une poche de cellophane contre un courant d'eau froide. On l'arrête lorsque le taux des chlorures de la solution dialysée atteint environ 7,5 pour 1.000. S'il est inférieur à ce titre, on ajoute du sel cristallisé pour ramener la teneur de la solution à 7,5 pour 1.000.

On peut dans chaque cas obtenir la sérine ou la globuline à l'état sec en répétant le traitement acétonique primitif.

4. — ETUDE DU POUVOIR ANAPHYLACTISANT :

Nous nous sommes proposé de rechercher qu'elle était la matière protéique qui possédait le plus grand pouvoir anaphylactisant.

Pour ce faire, nous avons constitué des séries de Cobayes, deux par série, un mâle et une femelle autant que possible. Nous avons préparé de la sorte huit séries de Cobayes pesant de 350 grammes à 600 grammes.

Le 15 février 1929 nous avons sensibilisé tous ces Cobayes en leur injectant à chacun sous la peau de la cuisse droite un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre. On sait que pour sensibiliser le Cobaye il est de toute nécessité que le sérum injecté ait été chauffé à 56° pendant une demi-heure afin de détruire l'alexine. L'injection de sérum frais de Cheval au Cobaye au lieu de le sensibiliser, le tue dans un délai variant de 4 à 6 jours. L'alexine contenue dans le sérum agit sur le sang du Cobaye en provoquant une lyse des hématies.

C'est pourquoi nous avons sensibilisé nos Cobayes avec du sérum de cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure. Le sérum employé provenait du même lot que celui dont nous avons extrait les albumines.

Pour rendre plus exacte l'injection d'un dixième de centimètre cube, nous diluons le sérum avec neuf parties de sérum physiologique stérile et nous avons injecté un centimètre cube de cette dilution.

Nous avons choisi la voie sous-cutanée comme voie de sensibilisation de nos Cobayes, de nombreuses expérien-

ces nous ayant prouvé que c'était la une voie de sensibilisation la meilleure.

Le 5 mars, c'est-à-dire après une période de 20 jours, laps de temps nécessaire à l'établissement de l'état d'anaphylaxie, nous avons éprouvé nos séries de Cobayes.

1°) Pour les séries I et II qui nous ont servi de témoin, l'injection déchaînante a été faite avec du sérum pur.

2° Pour les séries III et IV l'injection déchaînante a été faite avec une solution d'albumine totales dans l'eau physiologique stérilisée.

3° Pour les séries V et VI l'injection déchaînante a été faite avec une solution de sérine dans l'eau physiologique stérilisée.

4° Pour les séries VII et VIII l'injection déchaînante a été faite avec une solution de globuline dans l'eau physiologique stérilisée.

Voici les résultats que nous avons obtenus :

A. — *Essai du pouvoir anaphylactisant
du Sérum de Cheval :*

SÉRIE I. — Cette série a été faite pour nous assurer que les Cobayes étaient bien en état d'anaphylaxie à la suite de l'injection sensibilisante du 15 février.

Le premier Cobaye reçoit par injection intra-cardiaque une centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, c'est le même sérum que celui qui a servi à le sensibiliser. Le sérum, pendant le temps nécessaire à l'établissement de l'état anaphylactique, a été gardé à la glacière à une température constante de — 10°.

Pour pratiquer l'injection intra-cardiaque, le Cobaye est fixé en décubitus dorsal et la région précordiale est

lavée, rasée et aseptisée. On détermine ensuite le point d'élection de l'injection en repérant sur le bord gauche du sternum un point situé à environ 8 à 10 millimètres en avant du sommet de l'angle formé par la base de l'appendice xyphoïde et le dernier cartilage costal. En enfonçant l'aiguille perpendicuairement d'environ 15 millimètres on pénètre dans le cœur ainsi que le montre le reflux de sang dans la seringue. On pousse alors l'injection lentement et on retire l'aiguille d'un seul coup. L'animal est alors très rapidement détaché et laissé en liberté sur une grande table afin de pouvoir l'observer facilement.

Le premier Cobaye de la série présente tous les signes d'un choc anaphylactique. Il se gratte le nez violemment avec les pattes antérieures comme s'il voulait enlever de ses narines un corps étranger qui l'empêcherait de respirer. Son agitation s'accroît de plus en plus, il se met à tourner sur son axe vertical et il présente des soubresauts qui deviennent de plus en plus fréquents et violents au point de sauter en l'air. Au bout d'une à deux minutes, la fréquence de ces mouvements s'atténue, les mouvements respiratoires sont très dyspnéiques et très ralentis et les attaques convulsives s'espacent, l'animal, dans une nouvelle crise, tombe sur le côté, agite convulsivement les membres et ne peut plus se relever, il reste étendu sur le côté, le corps soulevé brusquement toutes les 15 à 20 secondes par des contractions cloniques. Les sphincters se relâchent alors, on entre dans la période agonique, il y a émission d'urine et de matières fécales, chez le mâle on observe l'éjaculation; chez la femelle en gestation on aperçoit très nettement des contractions énergiques de l'utérus gravide. Nous avons même obtenu chez une femelle à la veille du part un commencement d'expulsion de fœtus. Jusqu'à ce moment les mouvements respiratoires avaient été très ralentis et dyspnéiques, leur

fréquence diminue encore, le Cobaye ouvre la bouche pour essayer de faciliter sa ventilation pulmonaire; puis il se produit une syncope respiratoire, les mouvements de la poitrine sont arrêtés et le Cobaye succombe 5 à 6 minutes après l'injection.

AUTOPSIE. — Nous avons pratiqué l'autopsie minutieuse de tous nos Cobayes d'expérience. Sur celui-ci nous avons constaté une congestion généralisée des deux poumons, ainsi que des lésions de congestion hémorragique au niveau de l'estomac et de l'intestin, signe caractéristique de la mort par choc anaphylactique. On ne constate aucune lésion des centres nerveux. L'autopsie ne nous révèle aucune lésion du muscle cardiaque ni du sac péri-cardique à la suite de notre ponction cardiaque.

Le Cobaye ci-dessus est bien mort des suites du choc anaphylactique produit par l'injection seconde intra-cardiaque d'un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure.

Le second Cobaye de la Série I reçut également par une injection intra-cardiaque un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure. Il meurt au bout de cinq minutes 25 secondes de choc anaphylactique. Son autopsie révèle les lésions habituelles du choc anaphylactique.

CONCLUSION. — Les Cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée d'un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure succombent à la suite du choc anaphylactique produit par une injection seconde intra-cardiaque d'un centimètre cube du même sérum hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, cette injection étant pratiquée 15 jours après l'injection préparante.

SÉRIE II. — C'est la seconde série témoin.

Ces deux Cobayes reçoivent ainsi que ceux de la série précédente un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, mais ils reçoivent l'injection dans la veine jugulaire externe pour bien nous assurer que la mort des Cobayes de la Série I n'était pas survenue par suite de la ponction cardiaque.

Pour pratiquer l'injection dans la veine jugulaire externe, le Cobaye est fixé en décubitus dorsal, la tête en extension forcée. On glisse sous la nuque un bouchon de caoutchouc pour faire saillir la face inférieure de l'encolure et la gouttière jugulaire. L'encolure du côté de la ponction est rasée, lavée et aseptisée par tamponnement avec la solution d'acide picrique. On incise alors peau et peaucier vers le milieu de la ligne reliant l'angle de la mâchoire au milieu de la ligne unissant la pointe du coude du sternum. En dissociant avec la sonde canelée le tissu conjonctif, on aperçoit alors la veine jugulaire externe que l'on isole et charge ensuite sur la sonde. On enfonce alors l'aiguille presque tangentiellement à la veine et on pousse lentement l'injection. On retire rapidement l'aiguille et on détache le Cobaye sur la table afin de l'observer facilement.

Les deux Cobayes de cette série reçoivent ainsi un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure dans la jugulaire externe.

Les Cobayes succombent du choc en moins de six minutes. Leur autopsie pratiquée aussitôt la mort révèle les lésions habituelles du choc anaphylactique.

CONCLUSION. — Les Cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée d'un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure succombent des suites du choc anaphylactique produit par une injection seconde dans la jugulaire externe d'un centimètre cube du même sérum de Cheval hongre

chauffé à 56° pendant une demi-heure, cette injection étant pratiquée 19 jours après l'injection préparante.

Les deux Cobayes de la Série II, qui ont reçu comme injection seconde un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure dans la veine jugulaire externe, ont présenté des accidents anaphylactiques aussi nets et aussi indiscutables que les sujets qui ont reçu l'injection seconde dans le cœur. Aussi, pour les autres séries, nous avons préféré opérer par ponction cardiaque, car ce procédé qui nous donne de très bons résultats, est de beaucoup plus pratique et plus rapide que l'injection dans la jugulaire externe.

B. — *Essai du pouvoir anaphylactisant
des albumines du Sérum de Cheval.*

SÉRIES III et IV. — Ces deux séries de Cobayes ont reçu comme injection déchainante une solution des albumines totales du sérum dans l'eau physiologique stérilisée.

Nous avons préparé notre solution d'albumine de façon qu'un centimètre cube de cette solution renferme la même quantité d'albumines qu'un centimètre cube de sérum, sachant que 6 gr. 70 d'albumines totales correspondent à 100 centimètres cubés de sérum. La solution est très difficile à obtenir, il faut l'effectuer au mortier en ajoutant l'eau peu à peu pour avoir une solution tout à fait convenable; nous avons pratiqué la solution deux jours auparavant et nous l'avons laissée à la glacière à — 10°.

Le premier Cobaye de la Série III reçoit le 5 mars, par ponction cardiaque, un centimètre cube de la solution des albumines totales.

Aussitôt l'injection terminée, le Cobaye est libéré. Il

grince des dents, tremble, éternué, se gratte le nez et présente enfin tous les signes classiques du choc anaphylactique; il meurt cinq minutes 35 secondes après l'injection.

Son autopsie minutieuse, pratiquée aussitôt la mort, nous montre les lésions habituelles du choc anaphylactique.

Le deuxième Cobaye de la Série III, ainsi que les deux Cobayes de la Série IV reçoivent aussi par injection intra-cardiaque une centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure. Ils présentent tous les trois un choc anaphylactique très net et succombent dans un laps de temps variant de cinq minutes à sept minutes 30.

Leur autopsie pratiquée aussitôt la mort montre les lésions habituelles de la mort par choc anaphylactique.

CONCLUSION. — Les Cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure succombent des suites du choc anaphylactique déterminé par une injection seconde intra-cardiaque de un centimètre cube de solution d'albumines totales dans l'eau physiologique, cette injection étant pratiquée 15 jours après l'injection préparante.

C. — *Essai du pouvoir anaphylactisant des globulines du Sérum de Cheval.*

SÉRIES V et VI. — Pour ces deux séries de Cobayes l'injection seconde ou déchaînante est effectuée avec une solution de globuline dans l'eau physiologique stérilisée.

Comme pour les albumines totales, nous avons calculé le taux de globuline de telle façon qu'il y en ait le même poids dans un centimètre cube de la solution que dans

un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, sachant que 10 gr. 7 centigrammes de globuline correspondant à 100 centimètres cubes de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure.

Le Cobaye n° 1 de la Série V reçoit un centimètre cube de cette solution par injection intra-cardiaque. Aussitôt l'injection il présente les manifestations suivantes: éternuements, grincement des dents, il se frotte le nez, la respiration devient dyspnéique; le Cobaye présente des convulsions, tombe sur le côté et meurt 5 minutes 15 après l'injection.

Son autopsie révèle des lésions habituelles de la mort par choc anaphylactique.

Un Cobaye sensibilisé par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure meurt quand, après une période de 19 jours, il reçoit par voie intra-cardiaque une solution de globuline dans l'eau physiologique.

Le Cobaye n° 2 de cette série reçoit de même un centimètre cube de la solution de globuline en injection intra-cardiaque. Ce Cobaye succombe très rapidement aussitôt l'injection faite avant même d'avoir été détaché. Cette mort si rapide nous surprend, l'autopsie montre qu'il a succombé à une hémorragie intra-péricardique à la suite de la ponction cardiaque. Cet accident est heureusement très rare: c'est le seul que nous ayons enregistré dans toutes nos interventions intra-cardiaques chez le Cobaye.

Le Cobaye n° 1 de la Série VI reçoit par injection intra-cardiaque un centimètre cube de la solution de globuline; détaché aussitôt l'injection, il présente un choc

anaphylactique un peu atténué. Il tombe sur le côté, respire lentement et de façon dyspnéique, présente des convulsions et reste dans un état comateux pendant une quinzaine de minutes, puis il semble revenir à la vie; il remue faiblement et essaye, sans succès du reste, de se relever. On le remet dans sa cage et lendemain matin il apparaît tout à fait normal; il a donc supporté le choc anaphylactique causé par l'injection de la solution de globuline.

Nous avons laissé ce Cobaye reposer une quinzaine de jours et le 20 mars nous l'avons repris et nous lui avons injecté par voie intra-cardiaque un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, c'est le même sérum que celui qui a servi à le sensibiliser le 15 février. A la suite de cette injection le Cobaye ne présente aucun symptôme du choc anaphylactique.

Un Cobaye sensibilisé par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, qui reçoit, après une période de 19 jours, un centimètre cube d'une solution de globuline dans l'eau physiologique stérilisée et qui présente un choc très accusé mais non mortel, est désensibilisé; car une injection intra-cardiaque de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure ne provoque pas de choc anaphylactique.

Le Cobaye n° 2 de cette Série VI, à la suite de l'injection intra-cardiaque d'un centimètre cube de la solution de globuline dans l'eau physiologique présente des tremblements, des étternuements, du grincement de dents, des mouvements convulsifs, de la dyspnée. Il meurt sept minutes 20 secondes après l'injection. Son autopsie, pratiquée aussitôt la mort, nous révèle les lésions habituelles du choc anaphylactique.

CONCLUSION. — Les Cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure succombent, en général, des suites du choc anaphylactique produit par une injection seconde intra-cardiaque d'un centimètre cube de solution de globuline dans l'eau physiologique, cette injection étant pratiquée 19 jours après l'injection préparante.

D. — *Essai du pouvoir anaphylactisant de la sérine du Sérum de Cheval.*

SÉRIES VII et VIII. — Ces deux série de Cobayes ont reçu comme injection déchainante une solution de sérine dans l'eau physiologique stérilisée; la quantité de sérine injectée correspondait à celle contenue dans un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, sachant que 3 grammes 128 centigrammes de sérine correspondaient à 100 centimètres cubes de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure.

Le Cobaye n° 1 de la Série VII reçoit un centimètre cube de cette solution par injection intra-cardiaque. Aussitôt l'injection terminée, le Cobaye est détaché et il est examiné en liberté sur la table; il grince légèrement des dents, éternue, pousse des cris, mais se remet vite et, après une minute 15 secondes, il paraît normal.

Ce Cobaye est repris après une période de repos d'une quinzaine de jours et le 20 mars on lui injecte par voie intra-cardiaque un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, c'est le même sérum qui avait servi à le sensibiliser (pendant ce temps le sérum avait été gardé à la glacière à une température de — 10°). A la suite de cette injection,

le Cobaye présente tous les symptômes du choc anaphylactique: dyspnée, convulsions, syncope respiratoire et mort par asphyxie. L'autopsie pratiquée aussitôt la mort nous révèle les lésions habituelles du choc anaphylactique.

Un Cobaye sensibilisé par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure et qui, 19 jours après reçoit par injection intra-cardiaque un centimètre cube de la solution de sérine dans l'eau physiologique stérilisée, ne présente pas les symptômes du choc anaphylactique. Recevant ensuite par voie intra-cardiaque un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, il meurt de choc anaphylactique à la suite de cette nouvelle injection.

Ce Cobaye n'avait donc pas été désensibilisé par l'injection intra-cardiaque de la solution de sérine.

Le Cobaye n° 22 de la Série VII reçoit par injection intra-cardiaque un centimètre cube de la solution de sérine. Il présente des réactions très légères et fugaces. Remis dans sa cage, il paraît normal pendant toute la journée. Le lendemain matin il est trouvé mort. Son autopsie ne révèle aucune lésion apparente. Une culture de sang se montre négative. Ce Cobaye qui a reçu une injection déchaînante ne meurt pas de choc anaphylactique; il succombe dans la nuit sans que l'on puisse déterminer les causes de sa mort.

Le Cobaye n° 1 de la Série VIII reçoit la même injection intra-cardiaque que les précédents; il présente les manifestations suivantes: éternuement, dyspnée, grincement de dents, agitation, mais il revient ensuite rapidement à l'état normal. Après une période de repos de 15 jours, ce cobaye recoit par iniecton intra-cardiaque un centimètre cube de la solution de globuline dans l'eau

physiologique. Il présente alors toutes les manifestations habituelles du choc anaphylactique suivies de mort. Son autopsie pratiquée aussitôt révèle les lésions habituelles du choc anaphylactique.

Le Cobaye n° 2 de la Série VIII reçoit ainsi que les précédents un centimètre cube de la solution de sérine dans l'eau physiologique stérilisée. Il présente de légères manifestations de choc anaphylactique: cris, grincement de dents, éternuements, et il se remet ensuite.

Il meurt dix jours après d'une cause indéterminée.

CONCLUSION. — Les Cobayes sensibilisés par une injection sous-cutanée de un dixième de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure et qui reçoivent quinze jours après une injection seconde de solution de sérine dans l'eau physiologique stérilisée, ne présentent aucune manifestation de choc anaphylactique et ne sont pas désensibilisés par cette injection.

E. — *Essai d'anaphylaxie héréditaire.*

Entre temps, deux Cobayes femelles, qui nous ont servi à faire les précédentes expériences, avaient mis au monde chacune deux petits. Lorsque ces derniers eurent atteints l'âge de un mois environ, nous en avons éprouvé deux par une injection intra-cardiaque de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure pour savoir si des petits nés de mère sensibilisée pendant la gestation étaient hypersensibles au sérum de cheval.

A la suite de cette injection les Cobayes n'ont présenté aucun signe de choc anaphylactique.

CONCLUSION. — Les petits nés de mère anaphylactisée pendant la gestation ne sont pas sensibilisés envers l'antigène pour lequel la mère est hypersensible.

CONCLUSIONS

Les expériences précédentes concernant l'anaphylaxie au sérum de Cheval et aux diverses albumines contenues dans ce sérum, peuvent être résumées dans le tableau suivant :

Nombre de cas	NATURE DE L'INJECTION PRÉPARANTE	Délai entre les deux injections	NATURE DE L'INJECTION DÉCHAINANTE	RÉSULTATS
4	1/10 cm ³ de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes	20	1 cm ³ de sérum initial	Choc mortel
4	1/10 cm ³ de sérum de Cheval hongre chauffé à 5° pendant 30 minutes	20	Quantité d'albumines totales correspondant à 1 cm ³ de sérum	Choc mortel
4	1/10 cm ³ de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes	20	Quantité de sérine correspondant à 1 cm ³ de sérum	Pas de choc. Pas de désensibilisation. Une nouvelle injection de sérum initial détermine un choc mortel
4	1/10 cm ³ de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes	2	Quantité de globuline correspondant à 1 cm ³ de sérum	3 cas : choc mortel 1 cas : choc et désensibilisation. Une nouvelle injection de sérum initial ne détermine pas de choc.

Nous concluerons en disant que le pouvoir anaphylactisant du sérum de Cheval semble être uniquement lié à la globuline: la sérine étant une albumine inactive au point de vue anaphylaxie.

CHAPITRE III

—«O»—

ANAPHYLAXIE TISSULAIRE

On sait, depuis longtemps, que placé dans certaines conditions de milieu et de température, un organe ou un tissu quelconque peut conserver ses fonctions vitales (métabolisme, nutrition et énergie vitale) pendant un certain temps en dehors de l'organisme. Il en est, ainsi, des organes perfusés, rein, cœur, poumon, glande de certains tissus, tissu musculaire lisse en particulier (intestin, utérus). Le milieu dans lequel est plongé le muscle doit remplir certaines conditions :

Il doit permettre au muscle de conserver une excitabilité suffisante et constante, il doit diminuer ou réduire au maximum les contractions spontanées et ne pas provoquer de contractures. A cet effet, il doit posséder :

1°) Une certaine pression osmotique appropriée à celle des cellules de la fibre musculaire :

2°) Une certaine réaction ionique, un certain pH voisin de celui des humeurs :

3°) Une certaine réaction ionique équilibrée, destinée à maintenir l'excitabilité du muscle. On sait en effet que les tissus contractiles en général ne conservent pas leurs propriétés physiologiques dans l'eau salée à 9 p. 1.000, mais que la présence d'autres ions K, Ca, Ma... est nécessaire.

Voici quelques exemples des nombreuses solutions qui ont été préconisées :

	DALE (1920) Ringer I	DALE (1922) Ringer II	TYRODE (1910) ROTH (9:6) STORM Van LEEOWEN (1923)	BRUN & DALE (1922) SAWASAKI (1926)	PENAU & SIMONNET (1923)	TRENDE- LENBURG (1925) FPOMHFR (1926)	KOCHMANN 1921-1923
NaCl	9 gr.	9 gr.	8 gr	9 gr.	9gr.	8 gr.	9 gr.
K Cl	0.42	0.42	0.2	0.42	0.42	0.2	0.42
CaCl ²	0.12	0.24	0.2	0.24	0.12	0.4	0.02
MgCl ²	0.00	0.075	0.1	0.005	0.005	0.1	0.250
NaHCO ³	0.45	0.5	0.05-1	0.5	0.5	0.8	0.5
NaH ² PO ⁴	0.00	0.00	0.05-0.1	0.00	0.00	0.00	0.60
Glucose	1	1	1	0.5	0.5	0.00	0.5
Eau Q.S.P	1000 cm ³	1000 cm ³	1000 cm ³	1000 cm ³	1000 cm ³	1000 cm ³	1000 cm ³

Ces solutions donnent des résultats assez comparables. Il est essentiel cependant qu'elles soient préparées avec des sels rigoureusement purs, avec de l'eau fraîchement distillée sur le verre et récemment faites. La présence de glucose, en effet, ne permet pas une conservation prolongée, la présence du bicarbonate de soude offre le même inconvénient, car il se dissocie lentement, et dans ces conditions, non seulement le pouvoir tampon de la substance s'atténue, mais sa concentration en ions H (pH) varie également.

On a utilisé la survie des muscles pour de nombreuses études physiologiques et SCHULTZ, le premier, a envisagé la possibilité d'étudier les phénomènes d'anaphylaxie sur les muscles lisses isolés.

SCHULTZ expérimenta sur des segments d'intestin grêle de Cobayes sensibilisés avec 0,01 cc. de sérum de Cheval

15 à 20 jours avant. Ces Cobayes sont anesthésiés à l'éther, après ouverture de la paroi abdominale, SCHULTZ excise 20 à 30 cm. d'intestin grêle qu'il transporte aussitôt dans un bain salin de 32 à 34° pourvu d'un apport d'oxygène continu. Ce bain est composé de

NaCl.	0,85 p. 100
KCl	0,025 »
CaCl ²	0,023 »
NaCO ³ H	0,02 »
Glucose.	0.1 »

Plongée dans ce liquide, la partie excisée de l'intestin grêle garde ses mouvements péristaltiques. SCHULTZ a constaté que si l'on ajoute au liquide du bain des quantités variables de sérum *frais* de Cheval, le muscle sensibilisé présente aussitôt une forte contraction. Quelquefois le muscle reste dans un état de tonus pendant un temps plus ou moins long: le plus souvent, le segment intestinal se relâche et la courbe au niveau initial, en 8 à 10 minutes. Le sérum *frais* de Cheval produit également une certaine contraction de l'intestin chez l'animal neuf, mais celle-ci est beaucoup moins accusée que dans le cas précédent.

SCHULTZ a fait ensuite des observations intéressantes sur l'état anaphylactique, en se servant toujours de la méthode graphique. La réaction musculaire ne se produit qu'après le douzième jour qui suit l'injection sensibilisante. Les Cobayes qui avaient été injectés avec des doses répétées de sérum *frais* de Cheval semblent avoir une hyper-sensibilité musculaire par la méthode graphique. Il en résulte que les cellules de l'animal sont en état d'hyper-sensibilité alors que l'organisme paraît immunisé par ces injections répétées.

Les expériences de SCHULTZ furent reprises par DALE.

DALE étudia la réaction anaphylactique des muscles lisses sur des utérus de Cobayes vierges préparés au sérum de Cheval.

Les deux cornes de l'utérus furent utilisées dans toutes les expériences de DALE sur l'anaphylaxie; elles étaient suspendues dans un liquide de Ringer maintenu uniformément à 38° C. et un apport continu d'oxygène, ainsi qu'un dispositif spécial, qui permettait d'enregistrer les contractions utérines.

L'utilisation des deux cornes de l'utérus fournit une occasion d'obtenir deux lambeaux identiques, au point de vue anatomique et physiologique, d'un muscle isolé intact, tel qu'on ne peut le faire avec aucun autre organe. L'exacte similitude des courbes obtenues, quand les deux cornes sont éprouvées successivement dans des solutions de même composition, montre que quelques différences marquées dans les réponses obtenues, avec les deux cornes, peuvent en toute sécurité être attribuées aux variations voulues de la composition du liquide dans lequel l'organe est placé.

La solution de Ringer utilisée pour ce contrôle était faite suivant une de ces deux formules: La première était celle que DALE utilisait dans ses expériences sur la réaction anaphylactique, mais la proportion de calcium était réduite. Nous l'appellerons solution de Ringer n° 1.

NaCl.	0.9
KCl	0,042
CaCl ² :	0,012
NaHCO ³	0.05
Glucose.	0.1
Eau distillée	p. 100

La seconde était une modification des formules données par TYRODE et se vérifia un milieu très efficace pour con-

server l'excitabilité de l'utérus isolé de Cobaye, sans développement spontané d'un haut tonus et d'un rythme ample. C'est essentiellement la solution de LOCKE avec addition d'une faible proportion de chlorure de magnésium. Le magnésium semble en effet posséder un pouvoir marqué pour restreindre le développement du rythme automatique irrégulier. La formule est

Solution de Ringer n° 2 :

NaCl.	0,9
KCl	0,042
CaCl ²	0,024
MgCl ²	0,0075
NaHCO ³	0,05
Dextrose.	0,1
Eau distillée	p. 100

NEUKRICH a utilisé la solution de TYRODE avec un effet semblable pour conserver le rythme régulier et l'excitabilité de fragments isolés d'intestin de lapin.

Entre les expériences de SCHULTZ et celle de DALE il existe une différence fondamentale, car SCHULTZ employait pour faire l'épreuve des sérums *frais*, à des doses qui provoquaient une contraction légère chez l'animal neuf; la réaction observée chez l'animal anaphylactique ne lui apparaissait que comme l'exagération du phénomène normal.

Or, selon DALE, cette réaction normale est due à une substance toxique accessoire qui disparaît à mesure que les sérums vieillissent : avec des antigènes appropriés comme l'albumine d'œuf cristallisée, on n'en observe pas trace même pour de fortes doses. Au contraire, l'utérus hypersensible réagit à des doses minimales de ces mêmes antigènes ou de sérums vieillis. Cette question de principe tranchée, DALE n'emploie, d'ailleurs, pour faire l'é-

preuve que des doses trop faibles pour qu'elles affectent l'utérus normal.

Pour l'utérus anaphylactisé, il suffit parfois d'ajouter un millionnième de centimètre cube de sérum dans le liquide qui baigne l'organe pour obtenir une réaction partielle. La réaction suit l'addition de sérum sans période latente; l'intervalle de dix secondes est en effet nécessaire pour que le sérum vienne au contact de la fibre musculaire, à travers le liquide, le péritoine, le tissu conjonctif. Une dose suffisante pour provoquer la contraction maximum détermine une anti-anaphylaxie totale, si l'on a soin de ne pas employer le sérum *frais*.

On peut hypersensibiliser les mêmes Cobayes à trois antigènes et obtenir la réaction anaphylactique avec les trois successivement. Exemple (sérum de Cheval, de Mouton, Blanc d'œuf), mais si l'on éprouve d'abord avec le blanc d'œuf, on obtient l'anti-anaphylaxie pour les autres antigènes. Lorsqu'un animal est immunisé contre un sérum par une série d'injections, l'utérus reste néanmoins hypersensible. A la longue l'hypersensibilité disparaît pendant que l'immunité persiste. Cette immunité est bien distincte de l'anti-anaphylaxie. Elle semble relever d'un anti-corps qui neutraliserait dans le sang circulant l'antigène. Au contraire, dans l'anti-anaphylaxie, c'est la cellule sensible qui a perdu la faculté de réagir au contact de l'antigène. L'utérus manifeste également l'anaphylaxie passive, le lendemain du jour où l'animal a reçu le sérum hypersensible. Les essais d'anaphylaxie passive, *in vitro*, sont particulièrement intéressants. Lorsqu'un utérus anaphylactisé a été mis en état d'anti-anaphylaxie, on lui rend l'hypersensibilité en le suspendant 2 heures et demie à 3 heures dans un liquide contenant 10 p. 100 de sérum hypersensible. L'expérience ne réussit pas avec un utérus normal; mais si l'on fait ensuite circuler pen-

dant 5 heures du sérum hypersensible, dilué à 1. p. 100 dans un utérus normal, cet utérus acquiert l'hypersensibilité; la réaction reste toutefois moins vive que dans l'anaphylaxie active.

Quant à la période d'incubation nécessaire pour que l'anaphylaxie active s'établisse, il a fallu 8 jours pour obtenir une faible réaction, et 12 jours pour atteindre un maximum d'intensité.

Que se passe-t-il pendant la période d'incubation de l'état anaphylactique? Le muscle utérin ne répond pas avant le huitième jour; vers cette époque, une grande dose d'antigène (inférieure à la dose toxique) provoque une réaction légère. La réaction est plus forte vers le dixième jour, elle atteint son maximum pour des quantités faibles d'antigène vers le quatorzième jour.

Il en résulte que les phénomènes observés avec les muscles utérins ou autres sont des phénomènes spécifiques dus à un état spécial de la cellule organique.

Le muscle utérin répond à l'antigène sérique :

1°) Quand il a été préalablement sensibilisé par le même sérum ;

2°) Quand cette sensibilisation a été pratiquée au moins dix jours avant ;

3°) Quand on le met en contact avec l'antigène par lequel il avait été sensibilisé (spécificité) ;

4°) Après une première réaction, le muscle utérin ne réagit plus au même antigène (anti-anaphylaxie). Une nouvelle réaction peut être observée avec un autre antigène si l'animal a été sensibilisé auparavant par plusieurs antigènes.

R. WEIL en employant la technique de DALE étudia la réaction anaphylactique *in vitro* sur des utérus de jeunes Cobayes. Il employa la même technique que DALE ; il

employa comme milieu de survie la solution de Locke-Ringer dont la composition était la suivante :

NaHCO ³	0,5	pour un litre d'eau distillée pure. La teneur en calcium était variable.
Glucose	1,	
CaCl ²	0,24	
KCl	0,42	

L'utérus de Cobaye vierge est lavé dans la solution de Ringer, jusqu'à ce que le liquide sortant de cet organe reste clair.

Pour rendre cette opération plus complète et plus rapide, on saigne l'animal à blanc auparavant, après quoi on transporte l'utérus dans le bain salin.

1°) *Réaction de l'utérus normal ou sensibilisé par le sérum de Cheval.*

Lorsque l'utérus provenant d'un Cobaye sensibilisé par 0,005 cm³ de sérum de Cheval, est mis en contact avec la solution de Ringer contenant 1/500 de cm³ de sérum de Mouton ou de Chat, on ne constate aucune réaction. Le muscle reste au repos. Si on remplace la solution de Ringer par un liquide neuf et que l'on ajoute 1/2500 de cm³ de sérum de Cheval, le muscle utérin répond par une forte contraction. Cette réaction utérine ne s'observe pas dans les expériences de DALE quand le taux de sérum de Cheval dans le liquide de Ringer descend au-dessous de 1/1.000.000 de cm³. Les expériences de SCHULTZ montrent, au contraire, que le muscle sensibilisé ou non réagit toujours, mais les doses de sérum qu'il faut employer dans ce dernier cas sont très élevées. Le même phénomène s'observe *in vivo*, car nous avons vu que le sérum sanguin a une toxicité propre pour l'animal normal. La réaction produite par le sérum dans l'utérus normal est, donc, due à la toxicité du sérum pour les cellules; pour cette rai-

son, il faut des concentrations très fortes de sérum pour la provoquer.

2°) *Réaction de l'utérus de Cobayes passivement anaphylactisés avec le sérum de lapin anti-Cheval ou anti-Mouton.*

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'anaphylaxie passive que les Cobayes passivement sensibilisés par l'introduction d'anticorps anaphylactiques provenant d'un autre animal réagissent par un choc anaphylactique vis-à-vis de l'antigène spécifique. Si l'intervalle entre l'injection déchainante et l'injection des anticorps est assez long (en dehors de la question d'absorption), RICHIARD-WEIL a vu que l'utérus des Cobayes passivement anaphylactisés ne réagissait à coup sûr que 24 heures après l'introduction de l'anti-corps anaphylactique. L'utérus de Cobayes tués 5-10 ou même 20 heures après l'introduction de ces antigènes ne réagit pas ou ne réagit que faiblement.

Pour prouver que la question de l'absorption n'était pas en jeu, dans ces résultats, WEIL injecte dans les veines de Cobayes neufs la même quantité d'anticorps anaphylactisants.

L'utérus de ces Cobayes est extrait 25 minutes, une et deux heures plus tard. Aucun des utérus ne réagit. Les mêmes résultats ont été obtenus pour l'utérus des Cobayes ayant reçu une très forte dose d'anticorps anaphylactisants par voie intra-veineuse. Quel que fut le procédé employé, un certain temps devait s'écouler avant que l'état anaphylactique ne fut installé.

Nous avons vu dans le chapitre consacré à l'anaphylaxie passive que cet état est éphémère puisque 10 à 15

jours plus tard (suivant la dose employée), l'organisme n'est plus sensible à l'antigène correspondant.

L'utérus des Cobayes préparés passivement réagit pendant les premiers jours par une contraction forte aux doses minimales d'antigène ($0,01 \text{ cm}^3$ pour 100) ; vers le neuvième ou dixième jour, cette contraction peut encore être observée, mais elle est très affaiblie et ne se manifeste que pour des quantités d'antigène considérables. Il arrive un moment où la contraction est complètement abolie (15 jours).

Parallèlement à la disparition de l'anticorps introduit avec l'anti-sérum hétérologue, on constate que l'animal produisait un nouvel anticorps anaphylactique correspondant au sérum hétérologue employé pour produire l'anaphylaxie passive.

WEIL a démontré que l'utérus des animaux qui ne réagissent pas vis-à-vis de l'antigène initial (sérum de cheval par exemple), réagissent très fortement vis-à-vis du sérum de lapin employé comme porteur d'anticorps.

Il a observé de plus que pendant la période de diminution de l'état d'anaphylaxie passive (8 à 10 jours), l'utérus répond par une contraction faible, il est vrai, mais qui ne se manifeste que vis-à-vis des deux antigènes (sérum de Cheval et sérum de Lapin).

WEIL s'est demandé, ensuite, si la sensibilité utérine augmente, avec l'accroissement de la quantité d'anticorps introduite dans l'organisme. Lorsque, l'apport d'anticorps est inférieur à l'unité minima sensibilisante, l'utérus répond comme on pouvait le prévoir, par une contraction, qui devenait plus faible au fur et à mesure que diminuait le taux d'anticorps introduits. Que se passe-t-il, si nous employons au contraire des doses supérieures, à l'unité minima sensibilisante ?

Les expériences démontrent que l'introduction d'une quantité d'anticorps anaphylactiques supérieure à un certain taux limite, ne modifie pas, la sensibilité de l'utérus de Cobaye. A partir d'un certain taux, la cellule utérine se trouve en quelque sorte saturée.

Un fait intéressant a été observé par DALE. Ce savant a pu mettre en état anaphylactique des utérus de Cobayes neufs par le contact prolongé de ces organes avec l'anticorps anaphylactique. Voici le procédé employé: l'utérus de Cobaye neuf est plongé dans un bain salin; on ajoute 10 à 20 p. 100 de sérum de Cobaye sensibilisé avec le sérum de Cheval. On regarde si l'utérus ainsi imprégné, puis lavé avec le liquide de Ringer, réagit vis-à-vis du sérum correspondant. Un contact de 1 à 2 heures de l'utérus avec l'anticorps anaphylactique ne suffit pas pour faire réagir l'utérus à la présence de l'antigène. Il faut une immersion de plus de 3 heures; dans ces conditions une solution de 1/500 de cm³ de sérum antigène produit une contraction utérine assez forte. Après lavage et nouveau contact avec l'antigène correspondant l'utérus ne répond plus.

On peut donc réaliser une sensibilisation passive du muscle utérin, celle-ci présente tous les caractères de l'état anaphylactique que nous connaissons.

3°) *Réaction de l'utérus de Cobaye en état réfractaire et en état anaphylactique.*

Ayant examiné l'utérus appartenant à ces cobayes injectés à plusieurs reprises avec de fortes doses de sérum de Cheval, donc en état « réfractaire » vis-à-vis de plusieurs doses minima mortelles et d'antigène correspondant, DALE a constaté que ces utérus réagissaient de la même façon que l'utérus de l'animal en état d'anaphylaxie.

Le fait a été confirmé par WEIL. Cette circonstance vient confirmer notre point de vue que les Cobayes présentant une certaine insensibilité vis-à-vis d'antigène correspondant, ne peuvent pas être considérés comme des animaux en état anti-anaphylactique, mais bien en état d'immunité. Si nous prenons maintenant des Cobayes préparés et désensibilisés par le procédé des doses sub-intrantes (méthode de BESREDKA), l'utérus de ces cobayes ne répond plus à l'addition de l'antigène correspondant. Nous avons déjà dit que le même phénomène s'observe *in vitro* sur l'utérus sensibilisé, après un premier contact avec l'antigène correspondant.

Ayant réagi, l'utérus ne répond plus à un deuxième contact, même lorsque celui-ci a lieu quelques heures plus tard; il est sensibilisé et désensibilisé *in vitro*.

WEIL a cherché systématiquement la sensibilité anaphylactique de l'utérus appartenant à des Cobayes dont la désensibilisation n'était pas complète. On a vu que si on injecte par voie in-veine $1/80$ de cm^3 , puis $1/110$ de cm^3 de sérum de Cheval (dose minima mortelle) à un Cobaye sensibilisé, on ne constate pas de trouble.

Le Cobaye n'est pourtant pas, à ce moment, complètement désensibilisé, puisqu'une nouvelle injection de $1/4$ ou $1/2$ cm^3 de sérum de cheval peut lui être fatale. WEIL a montré que le sérum de Cobaye en état de sensibilité partielle, peut sensibiliser un Cobaye neuf. Il y a donc encore des anticorps anaphylactiques libres dans son sérum. L'utérus de ce Cobaye réagira aussi, moins fortement il est vrai, quand on le mettra en contact avec du sérum de Cheval; il y a donc une désensibilisation partielle du muscle utérin également.

Ce savant a étudié l'état anti-anaphylactique du muscle utérin de Cobaye passivement sensibilisé ou désensibilisé ensuite par le procédé de BESREDKA. Les résultats

obtenus étaient les mêmes que ceux indiqués plus haut.

L'anaphylaxie tissulaire de l'utérus de Cobaye n'a pas été étudié seulement chez des animaux sensibilisés au sérum, mais aussi pour des Cobayes sensibilisés au lait et au blanc d'œuf (DALE).

MATHEW-WALZER et GROVE ont étudié l'anaphylaxie tissulaire aux pollens. Ils ont montré que vis-à-vis de la fibre musculaire utérine sensibilisée au pollen, les contractions obtenues sont plus irrégulières que dans le cas de sensibilisation au blanc d'œuf.

L'anaphylaxie tissulaire a été étudiée non seulement sur l'intestin et l'utérus de Cobaye, un certain nombre de travaux portent sur la sensibilité du cœur vis-à-vis du sérum provenant d'un animal sensibilisé ou non.

Des méthodes nouvelles d'enregistrement permettent à l'heure actuelle l'emploi des réactions des fibres pulmonaires; ceci ouvre un nouveau champ d'expérimentation pour l'anaphylaxie.

D'après LAUNOY, le cœur isolé d'un Cobaye neuf peut continuer à battre 15 à 20 minutes seulement dans le liquide de Locke-Ringer, pour s'arrêter ensuite. L'addition de ce liquide de 2,5 p. 100 ou 5 p. 100 de son volume de sang de Bœuf ou de Cheval *frais*, défibriné, permet au cœur de battre longtemps, en renforçant en même temps le tonus du muscle cardiaque. Si le cœur appartient à un animal anaphylactisé (Lapin, Cobaye), son activité présente des modifications qui correspondent à un véritable choc anaphylactique qu'il exerce sur le cœur normal.

Mais si ce cœur ne s'est pas arrêté pendant le choc qu'il vient de subir, il reprend, peu à peu, ses battements, tout en restant plongé dans la solution de Locke-Ringer contenant la même proportion de sérum, et revient à l'état antérieur.

Un tel cœur se montre insensible pour une nouvelle excitation du même sérum; il est donc désensibilisé.

A. LEYTON, H. LEYTON et SOWDON expérimentant dans des conditions analogues, sont arrivés aux mêmes résultats.

HEYMANS étudia longuement l'anaphylaxie du cœur isolé, anaphylaxie au venin de Cobra; il est arrivé aux conclusions suivantes :

1°) La dépression immédiate mortelle par injection de venin de Cobra chez les Lapins anaphylactisés s'explique par un choc anaphylactique cardiaque ;

2°) L'intensité de la réaction anaphylactique du cœur isolé sous l'action du venin de Cobra va en s'accroissant avec la préparation anaphylactique du Lapin ;

3°) Le choc anaphylactique du cœur isolé est une réaction tissulaire et non pas humorale ;

4°) L'anaphylaxie du cœur isolé n'est pas spécifique.

Indications que ces expériences permettent de tirer sur la nature de l'anaphylaxie

Il est certain que chez le Cobaye une partie des symptômes d'anaphylaxie ne relèvent pas de la sensibilité des muscles lisses (prurit, état hémorragique de l'intestin, chute de température, etc.). Mais le facteur essentiel du choc, l'arrêt du poumon en inspiration n'a pas d'autre cause. Il se produit, lorsqu'on exclue de la circulation le foie, l'estomac et l'intestin, qu'on détruit le cerveau, qu'on fait circuler dans les vaisseaux pulmonaires du liquide de Ringer. On sait que chez le Chien les phénomènes plus lents comportent une participation du foie. Peut-être le foie joue-t-il un rôle chez le Cobaye, mais le choc anaphylactique est marqué par la rapidité de réaction des mus-

cles bronchiques. Chez le Lapin, c'est le muscle cardiaque qui est particulièrement sensible.

Quelles indications ces expériences donnent-elles sur la nature de l'anticorps anaphylactique ? Il ne semble pas qu'il puisse agir comme un ferment sur l'antigène puisque la réaction est immédiate, maxima d'emblée, et qu'elle revient à zéro après quelques minutes. L'analogie entre les réactions d'anaphylaxie et celle que donnent les produits d'hydrolyse des protéines (en particulier mélange d'antigène et de sérum hypersensible) s'explique mieux depuis que l'on connaît la toxicité qui se manifeste dans le sérum sous diverses influences (Kaolin, etc...), d'autre part, on peut concevoir un changement d'état physique de colloïdes au niveau de la fibre musculaire, par la rencontre d'anticorps et d'antigène, changement analogue à l'action de la dissociation colloïdale (DOERR et MOLDAVAN) sur les protéines du sérum. Il n'est nullement certain, mais pas impossible, que l'anticorps soit identique avec la précipitine. D'ailleurs certains produits d'hydrolyse précipitent les protéines solubles.

La réaction de l'utérus peut être appliquée au diagnostic médico-légal du sang, qu'on emploie le sang soit pour sensibiliser un Cobaye, soit pour éprouver un animal hypersensible.

Expériences personnelles

Nous avons étudié l'anaphylaxie tissulaire au sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure.

Pour ce faire, nous nous sommes adressé au point de vue tissu, aux cornes utérines de jeunes Cobayes vierges, que nous avons placées dans un milieu de survie approprié et dans un appareil spécial que nous allons décrire.

Appareillage. — L'appareillage comprend un thermostat avec ses accessoires, un support à utérus, un myographe et un appareil enregistreur.

Le thermostat est une cuve parallélipipédique de $52 \times 12 \times 23$ centimètres en laiton. Il est chauffé par une rampe à gaz dont le débit est contrôlé par un régulateur bi-métallique de ROUX, disposé horizontalement à la partie inférieure du thermostat. Celui-ci est muni à son intérieur de deux plateformes, l'une placée vers le tiers inférieur de la hauteur de l'appareil, l'autre plus petite, disposée à l'une des extrémités du thermostat et à environ 6 centimètres en-dessous du niveau supérieur du bain-marie.

Le thermostat contient deux tubes laboratoires en verres indentiques de 85 centimètres cubes de capacité chacun. L'extrémité inférieure de chacun de ces récipients se continue par un tube coudé à angle droit aboutissant à un robinet à trois voies, commandé par une tige de verre de longueur suffisante, pour dépasser franchement le niveau de l'eau dans le thermostat, l'une des voies mène au tube laboratoire, l'autre au conduit d'évacuation et la troisième voie, enfin, communique avec le réservoir-stock de liquide physiologique.

Ce réservoir (un réservoir par tube laboratoire) est constitué par un cylindre de verre de 5 centimètres de diamètre, d'une capacité de 900 centimètres cubes environ, pourvu d'une tubulure latérale inférieure; il repose sur la plateforme inférieure et est lesté par des anneaux de plomb.

La deuxième plate-forme reçoit des fioles jaugées, à 75 centimètres cubes, destinées à contenir le liquide avec lequel sera rempli le tube laboratoire avant chaque expérience.

Ces deux séries de vases sont ainsi chauffés par le thermostat, ce qui permet de n'admettre à l'utérus que des liquides portés à la température appropriée.

Le support à utérus. — Chaque support à utérus se compose d'un petit cylindre métallique sur lequel est fixé, à frottement doux, un collier portant une poulie très légère et une coulisse dans laquelle passe un tube de verre capillaire.

L'une des extrémités du tube est recourbée en crochet pour servir de point d'attache à l'utérus, l'autre extrémité est mise en communication avec le générateur de gaz (soufflerie, obus à air).

Le système est supporté par un tige métallique soudée au petit cylindre et coudée à angle droit: cette tige métallique peut être fixée à hauteur variable au moyen d'un anneau à virole, elle est reliée elle-même à un deuxième support vertical.

Les myographes sont du type Joannin, mais on utilise que l'un des deux leviers. Ils sont portés individuellement sur un axe vertical fixé sur une longue tige horizontale maintenue elle-même par un support à chacune de ses extrémités. La tige horizontale reçoit également un signal double de Desprez et un chronographe de Jaquet. Les

styles inscripteurs ont 20 centimètres de longueur, le poids tenseur (5 grammes dans la plupart des cas) est attaché à deux centimètres du pivot et le point d'application de la puissance (fil relié à l'extrémité libre de l'utérus) se trouve à 8 centimètres du pivot. L'inscription est pratiquée suivant l'horizontale sur un enregistreur dont le mouvement est ralenti par un dispositif approprié.

Le milieu de survie. — Nous avons donné au début de ce chapitre les principales conditions que devait remplir le milieu de survie, ainsi que la composition de ces milieux employés par les divers auteurs.

Pour toutes nos expériences, nous avons employé la solution dont la formule a été donnée par PÉNAU et SIMONNET en 1925 et ainsi que ces auteurs nous nous sommes toujours bien trouvés, afin d'éviter des pesées répétées, de préparer la solution physiologique au fur et à mesure des besoins au moyen des deux solutions mères suivantes :

SOLUTION I

NaCl cristallisé	180 gr.
KCl cristallisé.	8,40
CaCl ² desséché à 2 H ² O	2,40
MgCl ² cristallisé.	0,10
Glucose anhydre	10,00
Eau distillée Q. S. pour 1.000 cm ³	

Cette solution se conserve bien.

SOLUTION II

Bicarbonate de sodium pur	5 gr.
Eau bi-distillée Q. S. pour 100 cm ³	

A préparer extemporanément.

Pour préparer la solution, diluer 50 centimètres cubes de la solution I dans environ 500 centimètres cubes d'eau, bien mélanger et ajouter 10 centimètres cubes de la solution II, compléter à un litre.

La solution doit être aérée, un léger barbotage de gaz a l'avantage d'assurer par le brassage du liquide son homogénéisation parfaite. L'emploi d'air donne les résultats meilleurs que l'emploi d'oxygène ou d'azote. Il paraît favorable de faire barbotter cet air dans une solution saturée de bicarbonate de sodium, ceci afin que lors de son passage dans la solution, il entraîne moins d'acide carbonique et, par suite, n'amène pas une dissociation trop rapide du bicarbonate de sodium.

L'utérus. — Le choix de l'utérus destiné à servir pour l'expérience comme réactif, constitue le temps le plus délicat de la technique.

L'utérus, en effet, ne forme pas, comme un fragment d'uretère, de vessie ou d'œsophage, un ensemble d'éléments musculaires toujours semblable à lui-même. Il possède sa vie propre. Le développement qu'il subit au moment de la puberté, l'involution dont il est frappé à la ménopause, délimitent une période d'accroissement et d'activité maximum. Durant cette période, le tractus génital est le siège, tant au point de vue anatomique, qu'au point de vue fonctionnel, et ceci en dehors de la gestation, d'une évolution cyclique le faisant passer par des minima et des maxima d'activité fonctionnelle.

Ces variations sont bien connues dans les espèces de laboratoire et L. BROUHA et H. SIMONNET ont eu l'occasion d'étudier l'influence des facteurs hormonaux sur la contractilité utérine. Ils ont pu approfondir certains aspects des relations qui existent entre la sécrétion interne de l'ovaire et le comportement du muscle utérin.

Les utérus prélevés trop tôt avant la puberté sont de

mauvais réactifs. Leur excitabilité est minime et ils sont extrêmement fragiles. Prélevés pendant l'ovulation, ils sont animés de contractions rythmiques et leur excitabilité est très grande. Ces simples constatations montrent que l'emploi de l'utérus de rat n'est pas indiqué, car sa puberté est très précoce et les ovulations très rapprochées (4-5 jours). Les espèces plus grandes (lapin, chien) ont contre elles soit la difficulté de leur obtention.

Le cobaye, par contre, réalise plus facilement les conditions requises, surtout en ce qui concerne l'ovulation, puisqu'elle n'a lieu que tous les quinze jours environ.

L'utilisation des deux cornes utérines fournit une occasion d'obtenir deux lambeaux identiques, au point de vue anatomique et physiologique, d'un muscle isolé intact, tel qu'on ne peut le faire avec un autre organe.

Sérum employé. — Pour toutes nos expériences, nous avons toujours employé du sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes afin d'éviter, ainsi que nous l'avons déjà exposé au chapitre précédent, l'action possible des hormones sexuelles, que l'on rencontre, certainement, dans le sérum de Jument et peut-être dans le sérum de Cheval entier.

De plus, le sérum employé pour l'épreuve déchaînante provenait toujours du même lot que celui qui avait servi à sensibiliser les Cobayes afin d'avoir une action maximum.

Pour cette raison (obtention d'une action maximum), il faut choisir des femelles vierges, peu éloignées de la puberté dans un sens ou dans l'autre. C'est là un point essentiel.

Techniques de la mise de l'utérus dans l'appareil à survie

Supposons que nous ayons trouvé une femelle répondant à toutes ces conditions et qui a été sensibilisée au sérum de Cheval par une injection sous-cutanée de 1/20 de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes.

L'animal est assommé par un coup sec sur la tête, puis saigné à blanc par jugulation; la cavité abdominale est ouverte, la masse intestinale écartée on découvre les cornes utérines.

Certains expérimentateurs prélèvent l'utérus avec l'oviducte et l'ovaire. Avec M. SIMONNET nous préférons ne garder que la corne utérine. Un fil est lié à la base de l'organe, un peu au-dessus du corps de l'utérus, un second au-dessous de la naissance de l'oviducte. On sectionne en dehors des ligatures et on libère complètement l'organe en le séparant du méso.

Ces manipulations doivent être rapidement menées avec la plus grande légèreté de main, en évitant les tiraillements et la dessiccation.

L'organe est maintenant fixé au crochet de verre, et le fil libre passé sur la poulie, est attaché au style enregistreur. Un poids convenablement choisi (5 grammes la plupart du temps) est suspendu à l'autre extrémité du style. Il est destiné à équilibrer le poids de l'organe et du fil ainsi que les résistances dues au frottement des poulies.

L'organe ainsi préparé est laissé au repos dans le bain aéré. Nous possédons ainsi une préparation neuro-musculaire dans laquelle malheureusement nous ne savons pas localiser le siège de son automatisme. Nous ne connais-

sons pas non plus le lieu d'action du principe anaphylactisant, alors que par exemple on est renseigné dans le cas de l'adrénaline qui agit sur la jonction myo-neurale. Malgré ces incertitudes, à condition de se placer toujours dans les mêmes conditions semblables, l'emploi de cette préparation neuro-musculaire est parfaitement justifié par l'expérience.

Nous venons de décrire très succinctement la technique que nous avons employée pour toutes nos expériences sur l'anaphylaxie tissulaire au moyen de cornes utérines de Cobayes vierges.

Nous allons voir maintenant les diverses expériences que nous avons réalisées.

Nous nous sommes efforcés dans toutes nos expériences d'opérer dans des conditions les plus semblables possibles afin de pouvoir comparer en toute sécurité les résultats obtenus dans nos diverses expériences.

Action du sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes sur les cornes utérines de jeunes Cobayes vierges non anaphylactisés.

Nous prélevons les cornes suivant la technique décrite précédemment et on les place dans l'appareil. On enregistre les contractions, que ces cornes peuvent présenter. On lave soigneusement les cornes pour éliminer toute trace de sang. Après s'être assuré du calme des cornes, on ajoute au bain contenu dans les tubes laboratoires, un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. On constate alors que l'addition de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes ne provoque aucune contraction des cornes utérines. Après un lavage prolongé et un repos, on répète l'expérience en ajoutant au bain de nouveau

un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. Cette nouvelle addition de sérum ne provoque pas non plus de contractions.

Pour s'assurer que la non contraction des cornes ne provenait pas de la corne utérine, après un nouveau lavage pour éliminer le sérum de cheval, nous avons ajouté 0,75 centimètre cube de la solution d'hypophysine standard, au 100/1000. La corne réagit à cette addition par une longue contraction.

Nous avons répété cette expérience plusieurs fois, ce qui nous a permis de dire que: 1/10 de cm^3 de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant 30 minutes, ajouté au liquide de Ringer, ne provoque aucune contraction des cornes utérines de Cobaye vierge non anaphylactisé au sérum de Cheval. Nous verrons plus loin que la dose de 1/10 de cm^3 est une dose qui provoque à coup sûr une forte réaction des cornes utérines de Cobayes vierges anaphylactisés.

Action du sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes sur les cornes utérines de jeunes Cobayes anaphylactisés par et pour ce sérum.

Pour toute cette série d'expériences, nous avons employé des Cobayes anaphylactisés par une injection sous-cutanée de 1/10 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. L'injection a été faite sous la peau de la cuisse droite, le 1/10 de centimètre cube de sérum étant dilué dans 9/10 de centimètre cube de sérum physiologique stérile.

Afin de nous assurer que les cornes utérines employées dans nos expériences provenaient bien de Cobayes anaphylactisés, nous sensibilisions toujours deux Cobayes à la fois et au moment d'expérimenter, un des Cobayes

recevait une injection intra-cardiaque de 1 cm³ de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes et il succombait au choc anaphylactique; l'autre Cobaye nous servait à prélever les cornes utérines et à expérimenter sur elles.

Les cornes utérines des Cobayes anaphylactisés étaient placées dans l'appareil suivant la technique indiquée.

Les deux cornes étant des assemblages de cellules absolument identiques, nous avons ainsi la possibilité de faire deux expériences avec le même Cobaye. Pour notre part, nous avons toujours soumis les deux cornes utérines aux mêmes injections, les réactions des deux cornes se contrôlant réciproquement.

Recherche de la dose minima de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes, qu'il faut ajouter au bain pour obtenir un choc anaphylactique.

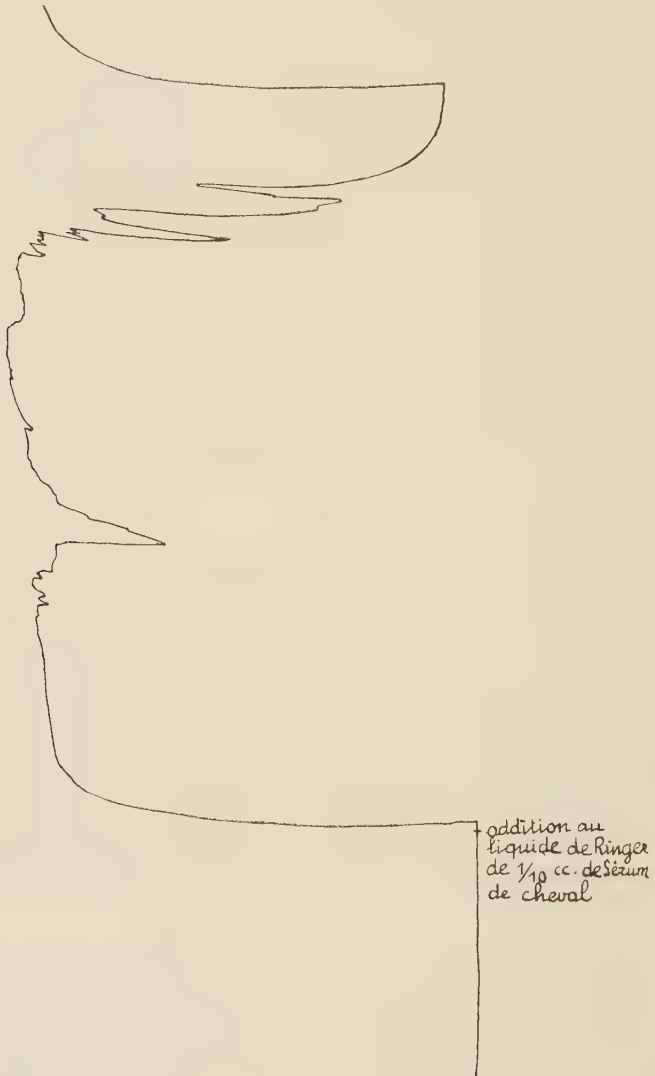
On sait que le choc anaphylactique sur les cornes utérines isolées se traduit par une contraction brusque de celles-ci.

A la suite de nos expériences, nous avons pu constater que la dose minima nécessaire pour provoquer une contraction de l'utérus était de 1/100.000 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes.

A la dose de 1/1.000.000 de centimètre cube, nous avons eu seulement une légère contraction dans un cas sur cinq cas d'expérimentation.

Pour des doses plus fortes de sérum, nous avons des contractions de plus en plus violentes et durables. Avec 1/10 de centimètre cube nous avons un tétanos qui dure entre 10 et 30 minutes et le retour au calme ne s'obtient plus, l'utérus présentant des contractions rythmiques.

Pour toutes nos autres expériences, nous avons fixé notre choix sur la dose de $1/10$ de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente mi-



nutes, car avec cette dose nous étions sûr d'avoir une réponse anaphylactique.

Ci-joint un graphique qui montre clairement l'action de ce 1/10 de centimètre cube de sérum sur la corne utérine anaphylactisée.

Il est à remarquer que, lorsque l'utérus d'un Cobaye a répondu par une contraction, lors de l'addition de 1/10 de centimètre cube de sérum de Cheval ou même à l'addition d'une dose plus faible, il ne se contracte plus lorsque de nouveau on le sollicite par une nouvelle addition de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. La première réponse a donc désensibilisé la corne utérine et la laisse dans le même état au point de vue anaphylactique qu'une corne provenant d'un animal non anaphylactisé.

Action du sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes sur les cornes utérines de jeunes Cobayes vierges, nés de mères anaphylactisées pendant la gestation.

Ayant eu de jeunes femelles de Cobayes nées de mères anaphylactisées pendant la gestation, nous avons interrogé leurs cornes utérines afin de savoir si elles étaient en état d'anaphylaxie.

De nos expériences il ressort que l'addition de 1/10 de centimètre cube ou même un centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes au bain nutritif contenant les cornes utérines de ces Cobayes, ne provoque aucune contraction de ces cornes, ce qui prouve que les petits nés de parents anaphylactisés pendant la gestation ne sont pas en état d'anaphylaxie.

Étude de la spécificité de l'anaphylaxie tissulaire

Nous avons étudié ensuite la spécificité de l'anaphylaxie tissulaire.

Pour cela nous avons fait des expériences en faisant agir sur les cornes utérines de jeunes Cobayes sensibilisés et pour le sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes :

- | | |
|----------------------|-------------------------|
| 1) du sérum de Lapin | } chauffé à 56° pendant |
| 2) du sérum de Bœuf | |
| 3) du sérum de Lapin | |

L'addition au liquide de Ringer de 1/10 de centimètre cube de sérum de Bœuf ou de Lapin produit les effets suivants : il se produit une très légère contraction, mais qui n'a absolument rien de comparable avec la contraction obtenue avec le sérum de Cheval. Cette contraction de très peu d'amplitude dure très peu : 1 à 3 minutes et ensuite l'utérus reprend son calme.

Ci-joint un graphique montrant la contraction utérine obtenue par addition de 1/10 de centimètre cube de sérum de Lapin, à comparer avec le graphique n° 1 donnant la contraction produite par 1/10 de centimètre cube de sérum de Cheval.

Mais le caractère le plus important qu'il faut relever c'est que l'utérus ne se trouve aucunement désensibilisé par cette petite réaction, mais il réagit aussi fortement que si rien n'était à l'addition, après lavage, de 1/10 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes.

Si au lieu d'opérer avec du sérum de Lapin ou de Bœuf, nous opérons avec du sérum de Cobaye chauffé à 56°

pendant trente minutes, nous obtenons des résultats absolument identiques aux précédents, nous n'avons ja-



addition au liquide de
Ringer de $\frac{1}{10}$ cc. de
Sérum de laim

mais remarqué de désensibilisation de la corne utérine.
Ceci a été obtenu par KELLAWAY et COWELL avec du sé-

rum normal de Cobaye, ces auteurs ont remarqué que l'addition de sérum normal de Cobaye produisait une désensibilisation des cornes utérines durant 2 à 3 heures.

Désensibilisation in vitro des cornes utérines par la méthode des doses sub-infrantes ou de Besredka

Nous avons voulu appliquer à l'anaphylaxie tissulaire la méthode de désensibilisation de BESREDKA.

Pour cela nous avons prélevé les cornes utérines de Cobayes sensibilisés par et pour le sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes et disposé dans l'appareil suivant la technique. Puis nous avons ajouté au liquide de Ringer 1/10.000.000 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. Cette addition n'a provoqué aucune contraction de la part des cornes. Après dix minutes de contact nous avons lavé à fond et ajouter à nouveau 1/10.000.000 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes. Ensuite nous avons renouvelé les mêmes opérations en ajoutant cette fois-ci 1/1000.000 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes sans obtenir de contractions. Après un dernier lavage, nous avons pu ajouter suivant les expériences 1/10 cu un centimètre cube même, de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes sans obtenir la moindre contraction des cornes utérines.

Nous avons donc désensibilisé les cornes utérines par la méthode de BESREDKA.

Essai de sensibilisation in vitro

Nous avons essayé de sensibiliser *in vitro* des cornes utérines de Cobayes neufs, au sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes.

Pour ce faire, nous avons prélevé suivant la technique des cornes utérines de Cobayes non anaphylactisés et après les avoir mis en contact pendant 2, 4 ou 5 heures avec le liquide de Ringer contenant 1/10, un ou même 5 centimètres cubes de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes; après ce temps, nous les avons éprouvées avec 1/10 de centimètre cube de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes, sans succès.

Nous ne sommes donc pas arrivé à sensibiliser activement *in vitro* les cornes utérines.

On sait que DALE est parvenu à sensibiliser passivement des cornes utérines après un contact de 4 à 5 heures.

CONCLUSIONS

De tout ce qui précède, on peut conclure :

1°) Que la dose minima de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure, qui déclenche une contraction de la corne utérine chez le Cobaye anaphylactisé, est de 1/100.000 de centimètre cube :

2°) Qu'une réaction désensibilise les cornes utérines qui ne se montre plus sensibles à l'addition de nouvelles doses de sérum ;

3°) Que l'anaphylaxie tissulaire est strictement spécifique ;

4°) Que contrairement aux affirmations de KELLAWAY et COWELL, une addition de sérum de Cobaye ou d'un autre animal ne protège pas les cornes contre une addition de sérum de Cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes ;

5°) Que la méthode de désensibilisation de BESREDKA par les doses sub-intrantes s'applique aussi à l'anaphylaxie tissulaire ;

6°) Qu'il n'est pas possible de sensibiliser activement les cornes utérines.

CONCLUSIONS

—«0»—

En ce qui concerne l'anaphylaxie sérique :

- a) Le pouvoir anaphylactisant du sérum de cheval hongre chauffé à 56° pendant une demi-heure est lié aux matières protéiques de ce sérum ;
- b) Ce pouvoir anaphylactisant semble être uniquement lié à la globuline du sérum ;
- c) La sérine semble dépourvue de pouvoir anaphylactisant.

En ce qui concerne l'anaphylaxie tissulaire :

- a) La dose minima de sérum de cheval hongre, chauffé à 56° pendant trente minutes, active sur la corne utérine d'un cobaye sensibilisé au même sérum, est de un cent-millième (1/100.000) de centimètre cube ;
- b) Une première réaction désensibilise l'utérus ;
- c) L'anaphylaxie tissulaire est strictement spécifique ;
- d) Une addition au liquide de survie, de sérum de cobaye neuf ne protège pas la corne utérine contre le choc produit par l'addition de sérum de cheval hongre chauffé à 56° pendant trente minutes ;
- e) La désensibilisation *in vitro* des cornes utérines peut être obtenue par la méthode des doses sub-intra-utérines de BESREDKA ;
- f) Il n'est pas possible de sensibiliser *in vitro* les cornes utérines.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD

Vu : *Le Président,*
RATHERY

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN et WEICHARDT. — Ueber den Gehalt des Kaninchenserums an peptolytischen Fermenten unter verschiedene Bedingungen. *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1909, LXII, 1201.
- ABELOUS et BARDIER. — Anaphylaxie par l'urohypotensine. *C.R. Soc. Biol.*, 1909 (2), 264.
- ACHARD C. et AYNAUD M. — Sur le phénomène de la disparition des globulins. *C.R. Soc. Biol.*, 1906, 65, 724.
- La survie des globulins hors de l'organisme. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 63, 459.
 - Formes et mouvements des globulins dans le sang. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 341.
 - Nouvelles recherches sur les globulins. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 714.
 - Action des anti-coagulants sur les globulins. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 64, 898.
 - Les globulins dans l'anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1909 (2), 83.
 - Intoxication propeptonique du chien et anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1911, 71, 522.
- ALEXANDRESCU et CIUCA. — Anti-anaphylaxie par la méthode de Besredka. *C. R. Soc. Biol.*, 1910 (1), 687.
- Phénomènes d'anaphylaxie observés chez les animaux au cours de la séro-vaccination anticharbonneuse. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (1), 685.
- ANDREJEW. — Ueber anaphylaxis mit Eiweiss thierischer Linsen. *Bull. Institut Pasteur*, 1909, VII, 588.
- ARMIT. — Hypersensibility to pure eggalbumin. *Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie*, 1910, VI, 703.
- ARLOING et LANGERON. — L'anaphylaxie chez les poissons et chez les batraciens. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, 634.

- L'anaphylaxie chez les oiseaux. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, 637, et *Bull. Soc. vétér. de Lyon*, 1924 216.
- L'anaphylaxie dans la série animale. Choc anaphylactique chez le pigeon par voie intracrânienne. *Rev. patho. comparée*, 10 octobre 1922.
- L'anaphylaxie digestive expérimentale du cobaye au moyen des diverses protéines animales. *C.R. Soc. Biol.*, 1924, I, 1245.
- ARLOING, THENEVOT et LANGERON. — Pouvoir agglutinant microbien du sérum sanguin et choc anaphylactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1921, 977.
- ARTHUS. — Injections répétées de sérum de cheval chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 1903, 817.
- La séro-anaphylaxie du Lapin. *Archives Internat. de Physiol.*, 1909, VII, 471 et 1910, IX, 156.
- La séro-anaphylaxie du Chien. *Archives Internat. de Physiol.*, 1910, IX, 179.
- ARTHUS et BOETON. — Lésions cutanées produites par les injections de sérum de cheval chez le lapin anaphylactisé par et pour ce sérum. *C. R. Soc. Biol.*, 1903, 1478.
- ASCOLI (M.). — Essai de diagnostic de la fièvre typhoïde au moyen de l'anaphylaxie passive. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 611.
- AUER et LEWIS. — The physiology of the immediate réaction of Anaphylaxis in the guinea-pig. *Journ. of exper. medecine*, 1910, XII, 151.
- La cause de la mort dans l'anaphylaxie aiguë du Cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (1), 193.
- AUER. — The prophylactic action of atropin in immediate anaphylaxis of guinea-pigs. *Amer. Journ. Physiol.*, 1910, XXVII, 439.
- The effect of Vagus section upon Anaphylaxis in guinea-pigs. *Journ. exper. medecine*, 1910, 638.
- AYNAUD. — Globulins et sérums antihématiques. *C.R. Soc. Biol.*, 1911, 71, 697.
- BACIGALUPO et GROSSO. — Anaphylaxie hydatique. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, 88, 347 et *Revue génér. Médecine vétér.*, 1923, 658.
- BASTERT. — L'anaphylaxie. *Archives néerlandaises de Physiologie*, 1919, IV, 213.
- BARONI et JONESCO-MIHAIESTI. — Sur la destruction par les rayons ultra-violetes de la propriété antisensibilisine du sérum de cheval. Contribution à l'étude du mécanisme de l'anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, (2), 273.

- BATTELI. — L'anaphylaxie vis-à-vis des globules sanguins chez les animaux immunisés. *C.R. Soc. Biol.*, 1905, 450.
- BEHRING et KITASHINA. — Ueber Verminderung und Steigerung der ererbten Giftempfindlichkeit. *Berl. Klin. Woch.*, 1901, 157.
- BELIN. — Héritéité de l'anaphylaxie sérique. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, 906.
- BELLARD et BLATIN. — Anaphylaxie à l'ipéca par les injections de chlorhydrate d'émétine. *Presse médicale*, 1918, 473.
- BELLIN. — Rôle des diastases dans la production de l'immunité et de l'anaphylaxie. *Presse médicale*, 1918, 343.
- BESREDKA. — Choc anaphylactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1907, 294.
- Comment peut-on combattre l'anaphylaxie ? *Annales de l'Institut Pasteur*, 1907, XXI, 950, et *Bull. Inst. Pasteur*, 1908, 6236.
 - De l'immunisation active contre la peste le choléra et l'infection typhique. *Ann. Inst. Pasteur*, 1908, XVI, 918, et *Bull. Inst. Pasteur*, 1903, 1, 41.
 - Comment empêcher l'anaphylaxie ? *C. R. Soc. Biol.*, 1907 (1), 1053.
 - De l'anaphylaxie lactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 54 968, et *Bull. Institut Pasteur*, 1908, 6, 829.
 - De la vaccination anti-anaphylactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 2, 478.
 - Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1907, 63, 294, et *Bull. Inst. Pasteur*, 1910, 8, 736.
 - Anaphylaxie et anesthésie. *C.R. Soc. Biol.*, 1907, 1053.
 - L'anaphylaxie sérique expérimentale, *Bull. Inst. Pasteur*, 1908, VI.
 - Nouvelle étude sur le mécanisme de l'anaphylaxie. *Annales Inst. Pasteur*, 1909, XXIII, 801.
 - Moyen d'éviter des accidents anaphylactiques. *C.R. Acad. Sc.*, 1910, CL, 1456.
 - Toxicité des sérums thérapeutiques; sa variabilité et son dosage. *Bull. Inst. Pasteur*, 1908, 6, 235, et *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 25, 277.
 - Le procédé des vaccinations subintrantes appliqué aux animaux passivement anaphylactisés. L'anti-anaphylaxie passive. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, (2), 131.
 - De l'anti-anaphylaxie. Le procédé des petites doses et des injections subintrantes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1910, XXV.
 - Anaphylaxie et anti-anaphylaxie. *Bull. Inst. Pasteur*, 1917, 15, 712., 1 vol. de VI + 147 pages, avec préface de E. Roux, Paris, Masson, 1917.

- Anti-anaphylaxie par insolubilisation des sérums. *R.C. Soc. Biol.*, 1920, 467.
- Anaphylatoxine et anaphylaxie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1920 334.
- Anaphylaxie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1923, 935.
- BESREDKA et LISSOFSKY. — De l'anaphylaxie par la voie rachidienne. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, 68, 1110, et *Bull. Inst. Pasteur*, 1910, 8, 736.
- L'anaphylaxie rachidienne et les moyens de s'en préserver. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1910, XXV.
- BESREDKA et STEINHARDT. — De l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, XXI, 117.
- Du mécanisme de l'anti-anaphylaxie. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, XXI, 384.
- BIELD et KRAUS. — Experimentelle studien ueber Anaphylaxis. *Wien. Klin. Woch.*, 1909, 363.
- Ueber die Giftigkeit heterologer Sera und kriterien der Anaphylaxis. *Zeitschr. f. Immun.*, 1910, VII, 408.
- Zur Frage der Serum Anaphylaxis. *Zeitschr. f. Immun.*, 1909 I, 731.
- BILLARD. — L'anaphylaxie dans la fièvre des foins l'urticaire et l'asthme. *Gazette Hôpitaux*, 1910, 909.
- Anaphylaxie du Cobaye pour l'hémorragie du venin de vipère. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (2), 519, et *C.R. Soc. Biol.*, 1913, 1320.
- La phylaxie. *Journ. de Physio. et pathol. génér.*, 1928, 26, 43.
- BILLARD et MALTET. — Essais de sérothérapie contre le rhume des foins et contre l'asthme. *Journ. Physiol. et Pathol. génér.*, 1907 9, 304.
- Essais de sérothérapie contre la bronchite rhino-spasmodique. *C.R. Soc. Biol.*, 1905, 59, 248.
- BLAIZOT. — Toxicité pour les lapins neufs du sang de lapin anaphylactisés au sérum de cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (1), 1124.
- Un nouveau moyen de désensibiliser les lapins anaphylactisés au sérum de cheval. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, (2), 180.
- BLANCHET. — De l'anaphylaxie. *Thèse Paris*, 1909.
- BLANCHETIERE et BROCC-ROUSSEU. — Sur la composition du sérum de cheval et les modifications qu'y apporte la saignée. *C.R. Soc. Biol.*, 21 sept. 1926.
- BLICH. — Hypersensitization to antidiphtherical serum. *Brit. med. Journ.*, 1908 (1), 501.

- BOIDIN et LAROCHE. — La toxicité hydatique, toxicité directe et anaphylaxie. *Presse médicale*, 1910, 329.
- BROUHA et SIMONNET. — Recherches expérimentales sur la régulation hormonale de la contractilité utérine. *Arch. int. de Physiol.*, 1927, 29, 94.
- BRU. — De l'anaphylaxie. *Revue vétérinaire*, 1910, XXXV, n° 8.
- BRUCK. — Experimentelle Untersuchungen ueber das Wesen der Arzneiescantheme. *Berl. Klin. Woch.*, 1910, 517.
- Weitere Untersuchungen ueber das Wesender Arzneiescantheme. *Berl. Klin. Woch.*, 1910, 1928.
- CALMETTE A. — Sur la toxicité du sang de Cobra Capel. *C.R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 11.
- Au sujet de l'atténuation des venins par le chauffage et de l'immunisation des animaux contre l'envenimation. *C.R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 204.
- L'immunisation artificielle des animaux contre le venin des serpents et la thérapeutique expérimentale des morsures venimeuses. *C.R. Soc. Biol.*, 1894, 46, 120.
- CAMPBELL. — Anaphylaxis and immunity. *Med. record*, 1909, LXXV, 555.
- CARNOT et SLAVU. — Sur un moyen capable d'éviter les accidents d'anaphylaxie sérique. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (1), 995.
- CARPANO. — Anaphylaxie du cheval et anaphylaxie à l'hypoderme. *Revue gén. méd. vét.*, 1926, 575.
- CASTAIGNE et CAMUS. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journ. méd. franç.*, 1910, 402.
- CASTAIGNE et GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxication alimentaire. *Journ. méd. franç.*, 1910, 413.
- CHAUFFARD, BOIDIN et LAROCHE. — Anaphylaxie hydatique expérimentale. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, (2), 499.
- COCA. — Die Urssche des glötzlichen Todes bei intravenöser Injection artfremder Blutkörper. *Arch. f. Anat. und Path. anat.*, 1909, CXCVI, 92.
- Etude sur l'anaphylaxie. *Journ. Immunology*, 1920, V, 297.
- Hypersensibilité. Anaphylaxie et allergie. *Journ. Immunology*, 1920, V, 363.
- Mécanisme de la réaction anaphylactique chez le lapin. *Journ. Immunology*, 1921, VI, 219.
- COURMONT (J.) et CORDIER. — Anaphylaxie grave par deux cures sérothérapiques à deux ans d'intervalle. *Lyon médical*, 1910, 957.

- COURMONT (P.). — De l'anaphylaxie avec les liquides des pleurésies tuberculeuses. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Lyon*, 20 mai 1907.
- Essai d'explication de l'anaphylaxie. *Province médicale*, 22 juin 1907.
- CURRIE. — Examples of the immediate and of the accelerated reaction following two injections of antidiphtherial serum. *Journ. of Hyg.*, 1907, 7, 61.
- On the supersensibility of persons suffering from diphtheria by repeated injections of horse serum. *Journ. of Hyg.*, 1907, 7, 35.
- DALE. — The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig. *Pharm. exp. Therap.*, 1913, IV, 167, et *Proceed of the physiological Soc.*, 22 nov. 1912 *Journ. of Physiol.*, XLI, 27.
- The effect of varying tonicity on the anaphylactic and other reactions of plain muscle. *Journ. Pharmacol. and exper. Therap.*, 1913-13, IV, V, 517.
- DANYSZ. — Troubles anaphylactiques aigus et chroniques, pathogénie et thérapeutique. *Presse médicale*, 1919, 306.
- Traitement anti-anaphylactique de l'asthme et de certaines dermatoses et des troubles gastro-intestinaux. *Presse médicale*, 1918, 367.
- DELANOE. — Anaphylaxie ou hypersensibilité typhique. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, 207.
- De quelques particularités de l'anaphylaxie ou hypersensibilité typhique. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, (1), 252.
- Propriétés du sérum des cobayes anaphylactisés et anti-anaphylactisés. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, (1), 348.
- DEMEL. — Recherches sur l'anaphylaxie. Mode de réaction du cœur isolé des animaux sensibilisés. *Giron d. R. Ac. di med. di Torino*, janv. 1910, *Anal. in Arch. des maladies du cœur*, 1910, III, 72, *Arch. ital. de Biologie*, LIV, 1910, 141.
- DEVE. — Anaphylaxie hydatique post-opératoire mortelle. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, 400.
- DIAKONOFF. — Anaphylaxie à la diglycine et à la triglycine. *C.R. Soc. Biol.*, 427.
- DOERR. — Der gegenwartige Stand der Lehre von der Anaphylaxis. *Zeits. f. Imm.* (Ref) II, 1910, 49.
- Dia anaphylaxis. *Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung-Iena*, 1909, II, 856.
- DOLD. — Bacterien anaphylatoxin. *Zeits. f. Imm.*, 1912, 20.

- DUHAMEL et THIEULIN. — Variations des pouvoirs agglutinatifs et opsonisants d'un sérum en état de crise colloïdale. *C.R. Soc. Biol.*, 1920, 386.
- DUNGERN et HIRSCHFELD. — Ueber locale allergitische Reaktionen gegen ueber artfremdem angetragenen und individuell ungleichen Hodengewebe nach spezifischer Vorbehandlung und bei trächtigen Tieren. *Zeits. f. Imm.*, 1909, IV, 257.
- DUTEMS. — Fièvre vitulaire et anaphylaxie. *Rev. Patho. comp.*, 3 mai 1926.
- FREIDBERGER. — Die anaphylaxis. *Zeits. f. Imm.*, 1913, 18, 227. *Ibid.* 1914, 20, 405. *Ibid.* 1918, 27, 452, et *Zeits. f. Hygiène*, 1917, LXXXIV, 336.
- GALLI-VALERIO. — Peut-on utiliser mus rattus et mus de cumanus pour le diagnostic des taches de sang par le procédé d'anaphylaxie. *Zeits. fur Imm.*, 1910, 5, 659.
- GASPERI (de). — Préparation de sérums hémolytiques et leucocytiques par l'injection de petites doses préventives d'après le procédé de Besredka. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, 282.
- GAY et ALDER. — On the chemical separation of the sensitizing fraction (anaphylactin) from horse serum. *Journ. med. Res.*, 1908, 13, 433.
- GAY et SOUTHARD. — Further studies on anaphylaxis. I. On the mechanism of serum anaphylaxis and intoxication in the guinea-pig. II. On recurrent anaphylaxis and repeated intoxication in guinea-pigs by means of horse serum. III. The relative specificity of anaphylaxis. IV. The localization of Cell and Tissue anaphylaxis, in the guinea pig with observations on the cause of Death in serum intoxication. *Journal of Med. Research.*, 1908, 18 et 19.
- On serum anaphylaxis in guinea-pig. *Journ. Med. Res.*, XVI, 1907, 145.
- GOLDEMBERG et PANISSET. — Contributions à l'étude expérimentale de l'anaphylaxie vaccinale. *C.R. Soc. Biol.*, 1925.
- GOUGEROT et PEYRE. — Anaphylaxie au bismuth. *Annales des Maladies vénériennes*, 1927, 22.
- GOZONY et WIESINGER. — Essai sur la pathogénie de l'éclampsie (en Hongrie). *Orvosi hetilap*, 1909, 53, 418, analyse in L'Anaphylaxie de Richet.
- GRANUCCI. — Diagnostic des viandes d'animaux tuberculeux par l'anaphylaxie passive. *R. gén. Méd. vét.*, 1919, 693.
- GYRARD et PEYRE. — La protection contre le choc direct et le choc anaphylactique. *C.R. Ac. Sciences*, 28 juin 1926.

- HADWEN. — Anaphylaxie à l'hypoderme. *Rev. gén. Méd. vét.*, 1923, 314.
- HADWEN et BRUCE. — Anaphylaxie à l'hypoderme Bovis. *Journ. of Am. Vét. Méd.*, 1917, 15.
- HIRSCHFELDER. — Another point of resemblance between anaphylaxis intoxication and poisoning with witte's pepton. *Journ. of exp. Méd.*, 1910, 12, 586.
- HIRSHBERG. — Anaphylactis. *Journ. amér. Méd. Assn.*, 1910, 1374.
- HOBMAEER. — Typhus du chien et anaphylaxie expérimentale du chien. *Munchener tierärztliche Wochenschrift*, n° 21, 1926.
- HOLLANDE. — Sensibilisation et choc anaphylactique par injection de glycollate de cuivre. *C.R. Soc. Biol.*, 1924, 58.
- JACQUELIN et Ch. RICHET fils. — Reproduction expérimentale des symptômes d'anaphylaxie alimentaire chez l'homme au moyen de la cutiréaction. *C.R. Soc. Biol.*, 1921, 84, 18.
- JOUSSET. — La sérothérapie à doses massives et le mythe de l'anaphylaxie. *Presse médicale*, 1918, 401.
- KARASAWA. — Ueber anaphylaxis erzeugt mit pflanzlichem Antigen. *Zeit. f. Imm.*, 1910, 5, 509.
- KEPINOW. — Glande thyroïde et anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1923.
- KERR. — Anaphylaxie au pollen de chêne. *Presse médicale*, 1919, 791.
- KLUKHINE. — Du rôle de la peau dans la production des anticorps de l'anaphylaxie et de l'anti-anaphylaxie. *A. I. P.*, oct. 1927.
- KOPACZENSKI. — L'anaphylaxie et le choc par contact. *Thèse Paris*, 1920-21.
- Sur la les diverses entités morbides rattachées à l'anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1920, 916.
- L'anaphylaxie. *Annales de Méd.*, mai 1920, 7, 360.
- Rôle de la tension superficielle dans les phénomènes de choc. *R.R. Ac. des Sciences*, 1921, 172, 337.
- KOPACZENSKI et BEM. — Les modifications ultra-microscopiques du sérum dans l'anaphylaxie et dans les phénomènes analogues. *Journ. Pathol. et Physiol.*, 1921, 542.
- KOPACZENSKI et ROFFO. — L'anaphylaxie et les eaux minérales. *C.R. Soc. Biol.*, 1920, 82, 837.
- Anesthésie et anaphylaxie. *C.R. Ac. Sciences*, 1920, 409.
- KOPACZENSKI et VAHRAM. — La suppression du choc anaphylactique. *C.R. Ac. Sciences*, 1919, 169, 250.

- KNORR. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Genzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus. *Marburg*, 1895, 18.
- KRAUS et DOERR. — Ueber Bacterien anaphylaxis. *Wien Klin. Woch.*, 1908, n° 28.
- KRAUSE. — Passive or transferred anaphylaxis. *Zeit. f. Journ.* (Ref) 1908, 11, 478.
- KRUSIUS. — Zur biologischen Darstellung der Lense. *Zeit. f. Imm.*, 1910, 5, 699.
- Ueber empfindlichkeitsversuch von Auge aus. *Zeit. f. Imm.* (Ref) 1910, 111, 615.
- LAUNOY. — Anaphylaxie du cœur isolé. *Annales Institut Pasteur*, 1911, 563, et *C.R. Soc. Biol.*, 1912, 62, 403 et 815.
- LEACH. — On the chemistry of anaphylaxis. *Journ. of Chemistry*, 1907, 5, 253.
- LE HELLO. — Les modifications de coagulabilité du sang dans les états anaphylactiques. Utilisation de l'anaphylaxie passive dans un but anti-hémorragique. *Thèse de Paris*, 1917; *Presse médicale*, 1918, 1521.
- LESEBOUYRIES et VERGE. — L'autohémothérapie dans le traitement de l'eczéma du chien. *Recueil de Méd. vét.*, 1922.
- LESNE et DREYFUS. — Sur la spécificité de l'anaphylaxie chez le lapin. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, 906.
- Anaphylaxie et incoagulabilité du sang. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 440.
- Le diagnostic de la tuberculose est-il possible par l'anaphylaxie? *C.R. Soc. Biol.*, 1909, 415.
- De l'influence de la voie d'introduction de la substance anaphylactisante sur la production du phénomène anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.*, 1910, (1), 1077, et *C.R. Soc. Biol.*, 1911, 136.
- LEVY-SOLAL et TZANCK. — Anaphylaxie et chlorhydrate de pilocarpine. *J. Méd.*, 15 déc. 1926.
- LUMIERE. — Tension superficielle et choc anaphylactique. *C.R. Ac. Sciences*, 1921, 172, 544.
- Rôle des colloïdes chez les êtres vivants. Masson et Cie, éditeur, Paris.
- Que vaut la théorie de l'anaphylaxie basée sur l'altération fonctionnelle de la sensibilité organique? *P. M.*, 1 sept. 1926.
- A propos de la sensibilisation anaphylactique. *P. M.*, 15 déc. 1926.
- LUMIERE et CHEVROTIER. — Procédé simple et inoffensif d'éviter le choc anaphylactique. *C.R. Acad. Sciences*, 1920, 741.

- LUMIERE et COUTURIER. — Sur la nature du choc anaphylactique. *C.R. Acad. Sciences*, 1921, 294.
- Anaphylaxie chez les végétaux. *C.R. Acad. Sciences*, 1921, 1313.
- Choc par introduction de substances inertes dans la circulation. *C.R. Acad. Sciences*, 1920, 1172.
- Grossesse et phénomène du choc anaphylactique. *C.R. Acad. Sc.*, 1921, 772.
- LUMIERE et ENSELME. — Suppression des chocs anaphylactiques par anesthésie des terminaisons nerveuses endo-vasculaires. *C. R. Soc. Biol.*, 27 sept. 1926.
- MAIGNON. — Anaphylaxie passive et anaphylaxie in vitro. *C.R. Soc. Biol.*, 1927, 941.
- MANWARING. — Sérophysiologische Untersuchungen. I. Der physiologische Mechanismus des anaphylaxis shocks. *Zeit. f. Imm.*, 1910, 81, 23.
- Réactions intestinales et hépatiques dans l'anaphylaxie. *Journ. of American association*, 1921, 77, n° 11.
- MATTHEW, WALZER et Ella F. GROVE. — Studies in specific hypersensitiveness. XVI. on antigen. A comparative study of the antigenic proprieties of pollen egg white and Glue, in guinea-pigs as determined by the intravenous and Dale's methods of testing in anaphylaxis. *Journ. f. Imm.*, 1925, 10, 483.
- MAURIAC et MOUREAU. — Recherches expérimentales sur la fragilité leucocytaire dans le choc anaphylactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1920, 83, 545.
- MELTZER. — Bronchial asthma as a phenomenon of anaphylaxis. *Journ. amer. Méd. Ass.*, 1910, 55, 1021.
- MELANIDI et STYLIANOPOULO. — Accidents anaphylactiques chez la vache. *Recueil Méd. vét.*, 1928.
- METALNIKOW. — Anaphylaxie et chimiotaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1921 932.
- Anaphylaxie et Immunité. *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, 632.
- Anaphylaxie chez les Insectes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, 632.
- MILIAN. — Phénomènes anaphylactiques et phénomènes de choc. *P. M.*, 15 déc. 1926.
- MILTON, HAUKE et KOESSLER. — Studies of proteinogenous amines. The relation of histamine to peptone shock. *Journ. biol. Chem.*, 1920, 43, 567.
- MINET et LECLERCQ. — Diagnostic de la nature des viandes bouillies par l'anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1912, 82, 602.

- MOLDOVAN. — Anaphylaxie par hématies. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, 341.
- MORCHESE. — Anaphylaxie par voie respiratoire (*Annali di clinica medica e di Medicina sperimentale*, 1925, 15) an in *Presse médicale*, 1926, 18.
- MORUZZI et REPACI. — Le phénomène de Theobald Smith réalisé par une alcali-albumine et une acidalbumine. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, (1).
- NATHAN. — Anaphylaxie alimentaire par insuffisance pancréatique. *Presse médicale*, 1916, 798.
- NATHAN, COVRIER, LEPINE et RICHARD. — Transmission héréditaire de l'anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1922, 332.
- NICOLLE. — Sur le phénomène d'Arthus. *Ann. Inst. Pasteur*, 1907, 128.
- NICOLLE et CESARI. — Sensibilités insolites et hypersensibilité. *Annales Institut Pasteur*, 1923, 837.
- NOBECOURT. — Mortalité des lapins soumis à des injections de blanc d'œuf de poule faites dans l'estomac ou le rectum à des intervalles variables. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, (1), 950.
- NOBECOURT et PAISSEAU. — Lésions rénales chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œuf de poule par la voie gastrique ou par la voie rectale. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, (2), 291.
- NOLF. — Immunité et anaphylaxie pour le venin de cobra. *Bull. de l'Ac. roy. de Belgique*, 1910, 669.
- De l'anaphylaxie. *Arch. internat. Physiol.*, 1910, 10, 37.
- NOVY et DE KRUIF. — Anaphylotoxine et anaphylaxie. *Journ. Infect. diseases*, 1917, 20.
- OHKUBO. — De l'anaphylaxie par des extraits d'organe. *Zeit. f. Imm.*, 1910, 4, 176.
- OPPIE et FURTH. — Anaphylaxie passive inverse. *Journ. of experimental Méd.* an in *Presse médicale*, 1926, 91.
- PAGNIEZ. — L'antianaphylaxie. *Journ. Méd. français*, mars 1922.
- PAILLARD. — Thérapeutique des infections par le choc. *Journ. Méd. français*, 1922.
- PAGNIEZ et LIEUTAUD. — Phénomène de type anaphylactique dans la pathogénie de certaines crises comitiales. *Presse médicale*, 1919, 693.
- PAGNIEZ, PASTEUR, VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie et anti-anaphylaxie alimentaire. *Presse médicale*, 22 nov. 1916.
- PANISSET. — Anaphylaxie et immunité. *R. G. Méd. vét.*, 1922, 54.

- PANISSET et VERGE. — Un cas d'hémoanaphylaxie chez le Cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1922.
- Idiosynorase et anaphylaxie. *C.R. Ac. Sciences*, 26 juin 1922.
- Transfusion du sang. *Rev. gén. de Méd. vét.*, 15 août 1922.
- L'anti-anaphylaxie (étude critique et expérimentale). *Revue gén. de Méd. vét.*, septembre 1922.
- PARISOT et SIMONIN. — Anaphylaxie par liquide hydatique. *C.R. Soc. Biol.*, 1920, 151.
- PARHAN et BALLIL. — Anaphylaxie sur les animaux éthyroïdes. *C.R. Soc. Biol.*, 1923, 1063.
- PASTEUR, VALLERY-RADOT et BARRIER. — Sensibilisation au pain. *Bull. Soc. Méd. des Hôp.*, 10 oct. 1924.
- PATER. — Maladie du sérum et anaphylaxie. *Bull. gén. de Thérap.*, 1910, 732.
- PEHU. — L'anti-anaphylaxie. *Presse médicale*, 1921, 784.
- PIRKET (Von). — Klinische studien ueber vaccination und vaccinale allergie. 1 vol. 8 *Deuucke Wien.*, 1907.
- PIRKET (Von) et SCHICK. — Die serumkrankheit (1 vol. 8). *Wien. Deuticke*, 1907.
- PESCI. — Recherches sur la théorie de l'anaphylaxie. *Annales Institut Pasteur*, 1921, 315 et *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, 1921, 19, 226.
- Nouvelle théorie de l'anaphylaxie. *id.*, 1921, 19, 242.
- PENAU et SIMONNET. — *Bull. Soc. Chim. biol.* 1926, VIII, 126.
- PLOTZ. — Quelques observations sur le mécanisme de l'anaphylaxie sérique. *C.R. Soc. Biol.*, 1925, 12 janvier.
- PORTIER et RICHET. — De l'action anaphylactique de certains venins. *C.R. Soc. Biol.*, 1902, 170, et *Trav. de lab. de Physiologie*, 1902, 5, 506.
- POZERSKI. — Anaphylaxie du cobaye pour la papaïne. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, (2), 631.
- QUARELLI. — Tentativi di anaphylaxie passiva par la diagnosi della tuberculosi. *Giorn. d. R. Acc. di med. di Torino*, 1909, 170.
- REMLINGER. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *C.R. Soc. Biol.*, 1907, (1), 23.
- RANZI. — Ueber anaphylaxie durch organ und Tumorextrakte. *Zeit. f. Imm.*, 1909, 2, 12-21.
- Zur Frage des Nachweises eines spezifischen anaphylaxis Reaktions körpers im Blute von Tumorkrakken. *Wein. Klin. Woch.*, 1909. 1372.

- RAUBITSCHKE. — Zur Kenntniss der Immunautiphylalbumin. *Wein. Klin. Woch.*, 1909, 1754.
- RICHET. — L'anaphylaxie, 1 volume in-8°, Paris, 1912, Alcan.
- De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. *Arch. di Fisiologia*, 1904, 1, 129.
 - De l'anaphylaxie après injection de congestine chez le Chien. *C.R. Soc. Biol.*, 1905, 112.
 - Anaphylaxie après injections d'apomorphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1905 (1), 955.
 - De l'anaphylaxie. *Presse médicale*, 1908, 185.
 - L'anaphylaxie alimentaire. *C.R. Soc. Biol.*, 1911 (1), et *C. R. Acad. Sciences*, 1919.
- RICHET, BACHRACH et CARDOT. — Les phénomènes anaphylactiques chez les microbes. *C.R. Acad. Sciences*, 1921, 172, 512.
- RICHET, BRODIN, St-GIRON. — Une nouvelle méthode d'anti-anaphylaxie, méthode métatrophique. *Rev. de Méd.*, 1920, vin *R. Gén. Méd. vét.*, 1920, 434.
- RITZENTHALER. — L'anasarque du cheval est-elle d'origine anaphylactique? *Schweizer Archiv fur Tierheilkunde*, 1926, 154, et *Revè Gén. Méd. vét.*, 1929, 28, 38.
- ROSENAU et ANDERSON. — A study of the cause of sudden death following the injection of horse serum. *Hyg. Lab. Bul.*, n° 29, avril 1906, 95.
- Further Studies upon hypersusseptibility and immunity. *Hyg. Lab. Bul.*, n° 36, 1907.
 - Further Studies upon anaphylaxis. *Hyg. Lab. Bul.*, n° 45, 1908.
 - Further Studies upon the phenomen of anaphylaxis. *Hyg. Lab. Bul.*, n° 50, 1909.
 - The specific nature of anaphylaxis. *Journ. infect. diseases*, 1907, 4, 552.
 - A review of anaphylaxis with special reference to immunity. *Journ. infect. diseases*, 1908, 5, 85, et *Journ. med. Research.*, 1908 9, 57.
- SANTOS et CRIADO. — Anaphylaxie chez les végétaux. *C.R. Soc. Biol.*, 1924, 2, 820.
- SCHULTZ. — Physiological Studies on anaphylaxis. The reaction of smooth muscle of the guinea-pig sensibilized with horse serum. *Journ. pharmac. exper. Therap.*, 1910, 281, 549, an in *Bull. Institut Pasteur*, 1912, 695.

- SIMONNET. — Titrage biologique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse. *Rec. Méd. vét.*, 1927, 193.
- SMITH (Théobald). — Discussion on hypersusceptibility. *Journ. Am. Med. Ass.*, 1906-1910.
- SOLAVANOFF. — Anaphylaxie par la voie cutanée. *C.R. Soc. Biol.*, 1926, 6.
- SPILLMANN et de LAVERGNE. — L'anaphylaxie au vin blanc. *Presse médicale*, 15 oct. 1925.
- TOMAN. — Le problème de l'anaphylaxie. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 15 fév. 1922.
- TSCHARNOTSKY. — L'anaphylaxie. Moscou, 1909, an in *Bull. Inst. Pasteur*, 1909, 7, 591.
- TSUZUKI. — Sérums antitoxiques purifiés. *Journ. oriental Méd.*, 1923, 39.
- TURRO et GONZALEZ. — Anaphylaxie par les globulines. Nature du poison anaphylactique. *C.R. Soc. Biol.*, 1910 (2), 372 et 451.
- UHLENHUTH et HAENDEL. — Ueber nekrotisierende Wirkung normale Sera Speziell des Rinderserums. *Zeit. f. Imm.*, 1909, 3, 284.
- Untersuchungen ueber die praktische scheidmigverchiedener Eiweissarten. *Zeit. f. Imm.*, 1909, 4, 76.
- VAGLIANOS. — Sérums antitoxiques purifiés. *Thèse*, Paris.
- VAN GOIDSENHOVEN. — Fièvre vitulaire et anaphylaxie. *Ann. Méd. Vét. Belge*, mars 1911.
- VAUGHAN et WHEELER. — The effects of egg white and its split-products on animals, a study of susceptibility and immunity. *Journ. infect. diseases*, 1907, 476.
- WAELE. — Contribution à l'étude de l'anaphylaxie. *Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Bruxelles*, 1907.
- WEIL. — Studies on anaphylaxis a study of the cellular theory by the graphic method. *Journ. of med. research.*, 1914, 87.
- WEILL-HALLE et LEMAIRE. — Anaphylaxie passive du cobaye pour le sérum de cheval. *C.R. Soc. Biol.*, 1908 (2) 141.
- Quelques conditions de l'anaphylaxie sérique passive chez le lapin et le cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1907 (2), 748.
- Action empêchante d'un anti-sérum sur la production de précipitine. *C.R. Soc. Biol.*, 1907 (2), 164.
- WEISSENBACH. — Les accidents sériques (Prophylaxie, Traitement). 1 vol. in-8, G. Doin, éditeur, 1927.
- WELLS. — Studies on the Chemistry of anaphylaxie. *Journ. Infect. diseases*, 1909, 6, 506.

- WIDAL-ABRAMI et LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse médicale*, 1922, 189.
- WIDAL-ABRAMI et BRISSAUD. — L'anti-anaphylaxie, son rôle dans l'hémoglobinurie paroxystique. Conception physique de l'anaphylaxie. *Semaine médicale*, 24 déc. 1913.
- WIDAL-ABRAMI et JOLTRAIN. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, 13 fév.
- WIDAL-ABRAMI, PASTEUR, VALLERY-RADOT. — L'anti-anaphylaxie. Rapport au XV^e Congrès français de médecine, *Presse médicale*, 1921, 781.
- YAMANOUCHI. — Sensibilité des souris cancéreuses aux injections de la même tumeur. *C.R. Soc. Biol.*, 1909, 754.
- Die diagnostic der Tuberkulose des Menschen mittels anaphylaxis. *Wien. Klin. Woch.*, 1908, 1623.
- Ueber die Anwendung der anaphylaxis zu diagnostischen zucken. *Wien. Klin. Woch.*, 1908 n° 47.
- Expériences d'anaphylaxie chez l'homme et le singe. *C.R. Soc. Biol.*, 1910, 1000.
- ZUNZ et VAN GERTRUYDEN. — Action de l'hirudine sur les accidents anaphylactiques consécutifs à l'injection de sérum de cheval chez les cobayes préparés. *C.R. Soc. Biol.*, 1921, 84, 287.
- ZUNZ et LA BARRE. — Le choc anaphylactique peut se produire chez le cobaye avec tous ses caractères en l'absence des centres nerveux encéphaliques et bulbaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1926, 95, 858.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p. 7
CHAPITRE I : Notions générales sur l'anaphylaxie....	p. 9
CHAPITRE II : Anaphylaxie au sérum	p. 33
CHAPITRE III : Anaphylaxie tissulaire	p. 57
CONCLUSIONS	p. 85
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	p. 87
TABLE DES MATIÈRES	p. 102

